

**Združenje za radioterapijo in onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana**



REHABILITACIJA GINEKOLOŠKIH ONKOLOŠKIH BOLNIC

**Zbornik znanstvenih prispevkov
Ljubljana, september 2025**

Znanstveni simpozij: **REHABILITACIJA GINEKOLOŠKIH ONKOLOŠKIH BOLNIC: ali res skrbimo za celostno rehabilitacijo ali zgolj za fizično okrevanje?**

Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov
Ljubljana, september 2025

Urednici: izr. prof. dr. Barbara Šegedin, Maja Krajec, dr. med.

Recenzent: prof. dr. Borut Kobal, dr. med.

Oblikovanje: Maja Krajec, dr. med.

Logotip: Maja Krajec, dr. med.

Izdajatelj: Onkološki Inštitut Ljubljana

Strokovni odbor: izr. prof. dr. Šegedin Barbara, dr. med., Krajec Maja, dr. med, doc. dr. Merlo Sebastjan, doc. dr. Kovačević Nina, doc. dr. Zobec Logar Helena, dr. med. doc., Kobav Manja, dr.med., doc. dr. Škof Erik, dr. med., dr. Škrbinc Breda, dr. med., Gregorič Brigita, dr. med., doc. dr. Pakiž Maja, dr. med., doc. dr. Cokan Andrej, dr. med., doc. dr. Janša Vid, dr. med., prim. Cvjetičanin Branko, dr. med., prof. dr. Borut Kobal, dr. med., doc. dr. Borštnar Simona, dr. med., prof. dr. Geršak Ksenija, dr. med., prim. Strah Darija, dr. med., asist. dr. Frangež Maja, dr. med., Ajša Repar Artač, dr. med., dr. Knific Jana, dr. med., Saša Vipotnik, dr. med.

Organizacijski odbor: izr. prof. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Maja Krajec, dr. med.

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana.

<https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 252121347
ISBN 978-961-7248-11-1 (PDF)

Vsebina srečanja

Program srečanja:

1. Registracija	7:30 – 8:15
2. Uvod (dr. Šegedin)	8:15 – 8:30
3. Celostna rehabilitacija ginekoloških onkoloških bolnic (dr. Krajec, dr. Šegedin)	8:30 - 8:45
4. Pregled orodij za ocenjevanje kakovosti življenja po zdravljenju ginekoloških rakov (dr. Oražem, dr. Grošelj)	8:45 - 9:00
5. Kasne posledice kirurškega zdravljenja pri ginekoloških rakih (dr. Janša, dr. Cvjetičanin)	9:00 - 9:15
6. Kasne posledice radioterapije pri ginekoloških rakih (dr. Kobav, dr. Perpar)	9:15 - 9:30
7. Kasne posledice sistemskega zdravljenja pri ginekoloških rakih (dr. Škrbinc)	9:30 - 9:45
Odmor za kavo	9:45 - 10:15
8. Menopavza: čas za novo ravnovesje (dr. Strah)	10:15 - 10:30
9. Hormonsko nadomestno zdravljenje: dileme preteklosti, izzivi sedanjosti (dr. Cokan, dr. Pakiž)	10:30 - 10:50
10. Hormonska nadomestna terapija po zdravljenju ginekoloških rakov: več strahu kot dejstev? (dr. Geršak)	10:50 - 11:20
11. Varnost hormonske nadomestne terapije pri bolnicah po zdravljenju raka dojk: pregled dokazov (dr. Borštnar)	11:20 - 11:35
Odmor za kosilo	11:35 - 12:35
12. Nefarmakološki ukrepi pri zdravljenju vulvovaginalne atrofije (dr. Kovačevič, dr. Merlo)	12:35 – 12:55
13. Integrativne metode rehabilitacije: akupunktura (dr. Repar Artač)	12:55 - 13:10
14. Potreba po prehranskih dodatkih v menopavzi: nujnost, podpora ali le modna muha? (dr. Kozjek)	13:10 - 13:25
15. Spanje kot aktivna oblika celostne rehabilitacije pri ginekološko onkoloških bolnicah (dr. Vipotnik)	13:25 - 13:40
16. Kognitivno vedenjska terapija (dr. Knific)	13:40 - 13:55
Odmor za kavo	14:00 - 14:20
17. Rehabilitacija medeničnega dna – ali so Keglove vaje res primerne za vse bolnice? (dr. Frangež)	14:20 - 14:35
18. Telesna aktivnost v menopavzi (mag. Rostohar)	14:35 - 14:55
19. PREDSTAVITEV PROGRAMA OREH: od ideje do realizacije (dr. Bešič)	14:55 - 15:10
20. OKROGLA MIZA: oblikovanje skupine, tima za vodenje bolnice, povezovanje s sekundarnim in primarnim nivojem	15:10 - 16:10
21. Zaključek	16:10 - 16:20

Avtorji prispevkov

Izr. prof. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Krajec, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Mag. Oražem Miha, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Blaž Grošelj, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Vid Janša, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika

Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika

Dr. Škrbinc Breda, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Darija Mateja Strah, dr. med., Diagnostični center Strah

Doc. dr. Andrej Cokan, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Doc. dr. Maja Pakiž, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Doc. dr. Simona Borštnar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Ajša Ana Repar Artac, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Izr. prof. dr. Nada Kozjek, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Saša Vipotnik, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika

Knific Jana, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Andreja Cirila Škufca Smrdel, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Maja Frangež, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Inštitut za medicinsko rehabilitacijo

Mag. Mojca Rostohar, dipl. fth., Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju

Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Kazalo

Celostna rehabilitacija ginekološko onkoloških bolnic	7
Pregled orodij za ocenjevanje kakovosti življenja po zdravljenju ginekoloških rakov	11
Kasne posledice kirurškega zdravljenja pri ginekoloških rakih	15
Pozne posledice radioterapije pri ginekoloških rakih	18
Kasne posledice sistemskega zdravljenja pri ginekoloških rakih	23
Menopavza: čas za novo ravnovesje.....	28
Hormonsko nadomestno zdravljenje: dileme preteklosti, izzivi sedanjosti	32
Varnost hormonske nadomestne terapije pri bolnicah po zdravljenju raka dojke: pregled dokazov.....	37
Nefarmakološki ukrepi pri zdravljenju vulvo-vaginalne atrofije	42
Akupunktura kot podporna terapija pri zdravljenju ginekoloških onkoloških bolnic	45
Potreba po prehranskih dopolnih v menopavzi: nujnost, podpora ali le modna muha?	49
Spanje kot aktivna oblika celostne rehabilitacije pri ginekološko onkoloških bolnicah	57
Ginekološka psihoonkologija in mesto psihoterapevtskih intervencij	63
Rehabilitacija medeničnega dna – ali so Keglove vaje res primerne za vse bolnice?	67
Telesna aktivnost v menopavzi	73
Predstavitev programa OREH: od ideje do realizacije	77

Predgovor

Spoštovane kolegice in kolegi,

na področju zdravljenja ginekoloških rakov smo priča nenehnemu napredku, ki številnim onkološkim bolnicam omogoča daljše in kakovostnejše življenje. Kljub uspehom pri obvladovanju osnovne bolezni pa se bolnice pogosto soočajo s kompleksnimi in dolgotrajnimi posledicami, ki pomembno vplivajo na njihovo telesno, duševno in socialno zdravje. V tem kontekstu se pojavlja vprašanje: **Ali rehabilitacija ginekološko onkoloških bolnic v zadostni meri naslavlja vse vidike njihovega okrevanja in resnično skrbi za celostno rehabilitacijo, ali pa se naša prizadevanja osredotočajo zgolj na fizično okrevanje?** Izkušnje kažejo, da je pot do ponovne vzpostavitve polnega in kakovostnega življenja po zdravljenju ginekoloških rakov zaznamovana s številnimi izzivi. V želji po poglobljenem razumevanju te problematike, izmenjavi dobrih praks in iskanju poti k učinkovitejši celostni obravnavi, smo organizirali strokovno izobraževanje z naslovom **REHABILITACIJA GINEKOLOŠKO ONKOLOŠKIH BOLNIC: ALI RES SKRBIMO ZA CELOSTNO REHABILITACIJO ALI ZGOLJ ZA FIZIČNO OKREVANJE?**

Taki dogodki so priložnost, da skupaj s strokovnjaki s področja ginekološke onkologije, nevrologije, rehabilitacijske medicine, psihologije, fizioterapije in drugih disciplin kritično ovrednotimo trenutno stanje, prepoznamo pomanjkljivosti in oblikujemo možnosti za napredek. Osredotočili se bomo na multidisciplinarni pristop in pomen povezovanja med različnimi nivoji zdravstvene oskrbe za zagotavljanje celostne podpore bolnicam.

V imenu strokovnega in organizacijskega odbora,

izr. prof. dr. Barbara Šegedin, dr. med. in Maja Krajec, dr. med.

Celostna rehabilitacija ginekološko onkoloških bolnic

Multidimensional rehabilitation of gynecological cancer patients

Barbara Šegedin, Maja Krajec

Povzetek: Ginekološki raki so pomemben javnozdravstveni izziv z visoko incidenco in smrtnostjo, zlasti v državah z omejenim dostopom do preventivnih programov. Uspešno zdravljenje ne vključuje le preživetja, temveč tudi kakovost življenja bolnic. Rehabilitacija je ključna za obravnavo telesnih, reproduktivnih in psihosocialnih posledic. Učinkoviti ukrepi so hormonsko nadomestno zdravljenje, fizioterapija, svetovanje in podpora partnerjev. Pomemben je individualen pristop, ki upošteva starost, stadij bolezni in osebne potrebe bolnic. Psihološka pomoč in izobraževanje prispevata k večji odpornosti in boljšemu soočanju z diagnozo. Raziskave poudarjajo nujnost širjenja dostopa do rehabilitacijskih programov in večje ozaveščenosti o vplivu bolezni na življenje žensk. Celostna, multidisciplinarna obravnava zagotavlja optimalno okrevanje in ponovno vključitev v družbo. Standardizacija vprašalnikov za ocenjevanje kakovosti življenja bi omogočila boljšo primerljivost podatkov in izboljšanje dolgoročne oskrbe.

Ključne besede: ginekološki raki, rehabilitacija, celostna, preživetje

Key words: gynecological cancer, rehabilitation, multidimensional, survival

Uvod

Ginekološki raki predstavljajo pomemben javnozdravstveni izziv po vsem svetu. Po podatkih globalne baze GLOBOCAN, Mednarodne agencije za raziskave raka (IARC), je bilo leta 2022 na novo odkritih skoraj milijon in pol novih primerov ginekoloških rakov, zaradi njih pa je umrlo skoraj 700.000 žensk. Rak materničnega vratu je najpogostejši ginekološki rak v nerazvitih državah z omejenim dostopom do preventivnih programov in cepljenja proti HPV, kjer še vedno predstavlja enega vodilnih vzrokov smrti zaradi raka pri ženskah v rodni dobi. Nasprotno pa je rak materničnega telesa bolezen žensk v razvitih državah, kjer se je s preventivnimi presejalni programi zmanjšala incidenca nekaterih drugih ginekoloških rakov. Preživetje je najbolj objektivno merilo za prikaz uspešnosti diagnostike in zdravljenja raka. Drugi dejavniki, ki vplivajo na preživetje, so pravilna in pravočasna diagnoza in zdravljenje. V sodobni onkologiji ni več pomembno zgolj preživetje, pač pa tudi kakovost življenja po bolezni. Številne bolnice imajo po končanem zdravljenju trajne posledice, ki pomembno vplivajo na njihovo kakovost življenja. Prav tu nastopni ključna vloga rehabilitacije, ki omogoča celostno obravnavo bolnic, saj združuje telesno, psihološko, socialno in spolno podporo za doseganje čim boljše kakovosti življenja in ponovne vključitve v družbo.

Kakovost življenja po zdravljenju ginekoloških rakov

Izid rehabilitacije po zdravljenju ginekoloških rakov je odvisen od več dejavnikov: stadija bolezni, vrste in obsega zdravljenja, starosti, pridruženih bolezni ter psihosocialne podpore. Posledice zdravljenja pomembno vplivajo na telesno samopodobo, predvsem pri mlajših ženskah. Rehabilitacijski programi morajo biti usmerjeni na bolnico kot celostno osebo, ne zgolj na bolezen in fizično počutje.

Telesno zdravje

Splošne težave, ki se po zdravljenju najpogosteje pojavijo, so utrujenost, kronične bolečine in izguba mišične mase. Najpogostejše težave po kirurškem zdravljenju vključujejo limfedem spodnjih okončin, spodnjega dela trebuha in spolovila, disfunkcijo medeničnega dna s posledičnimi težavami pri odvajanju

vode in/ali blata, zarastline, ki lahko povzročajo bolečine ali – redkeje - zaporo črevesa. Limfedem se pogosteje pojavi po limfadenektomiji, pri mlajših bolnicah in bolnicah z rakom materničnega vratu. Razvije se lahko tudi nekaj let po zdravljenju. Najpogostejše posledice obsevanja se pojavijo na področju gastrointestinalnega in genitourinarnega trakta. Vključujejo lahko diarejo, zapovedovalnost pri odvajanju blata in hematohezije ter zapovedovalnost pri odvajanju urina. Redkeje se pojavi inkontinenca pri odvajanju urina/blata in zmanjšana kapaciteta sečnega mehurja. Posledice obsevanja so lahko tudi limfedem in kronične bolečine v medenici, pogosteje pri bolnicah, zdravljenih multimodalno in tistih z obsežnimi obsevalnimi polji. Kirurški posegi, zlasti radikalne operacije, so lahko povezani z disfunkcijo sečnega mehurja, ki je posledica poškodbe živcev, ki oživčujejo mišico detruzor, inkontinenco in redkejšimi zapleti, kot so fistule ali stenoze.

Reproduktivno zdravje in spolnost

Pri premenopavznih bolnicah lahko tako kirurško zdravljenje kot obsevanje vodi v prezgodnjo iatrogeno menopavzo in trajne spremembe hormonskega ravnovesja. Stenoza nožnice in atrofija sta pogosta neželena učinka obsevanja medenice. Uporaba vaginalnih dilatatorjev in redna spolna aktivnost zmanjšajo incidenco stenoze nožnice, nastanka adhezij in povečajo elastičnost tkiva. Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je primerno za bolnice po zdravljenju ploščatoceličnega in s HPV povezanega adenokarcinoma materničnega vratu, raka nožnice in zunanjega spolovila, nekatere bolnice po zdravljenju epiteljskih tumorjev jajnikov in bolnice po zdravljenju zgodnjega stadija raka materničnega telesa nizkega gradusa. Kljub dokazom o varnosti HNZ raziskave kažejo, da številne bolnice terapijo opustijo, ali pa je sploh ne prejmejo. Fizioterapija za krepitev mišic medeničnega dna, uporaba lubrikantov in lokalnih pripravkov lahko pomembno pripomorejo k izboljšanju spolne funkcije in vaginizma.

Psihosocialni vidiki

Ginekološki raki vplivajo na duševno zdravje in socialno življenje. Zaradi spremenjene telesne podobe so bolnice nezadovoljne s svojim telesom, počutijo se manj ženske. Depresija, anksioznost in strah pred ponovitvijo bolezni so pogosti spremljevalci v obdobju po zdravljenju. Spremenjena samopodoba in zmanjšanje libida vpliva na intimne odnose. Dolgotrajno okrevanje, finančne obremenitve in izzivi pri vrnitvi na delo zahtevajo večplastno podporo. Psihološko svetovanje, družinska podpora ter vključevanje partnerjev so ključni elementi uspešne rehabilitacije. Psihoedukativni ukrepi, ki vključujejo kognitivno-vedenjsko terapijo in treningi čuječnosti, so v raziskavah pokazali pozitivne učinke na področjih vznburjenja, doseganja orgazma, zadovoljstva, splošnega dobrega počutja ter zmanjšanja depresije.

Celostna obravnava

Rehabilitacija po zdravljenju ginekoloških rakov mora biti individualno prilagojena in vodena v okviru multidisciplinarnega tima, ki vključuje onkologe, ginekologe, fizioterapevte, psihologe in druge strokovnjake. Celosten pristop zagotavlja optimalno telesno, čustveno, socialno in poklicno funkcionalnost bolnic. Nedavno objavljeni rezultati raziskave kažejo, da obstaja veliko število različnih vprašalnikov za ocenjevanje kakovosti življenja po zdravljenju, kar otežuje primerljivost podatkov med državami in ustanovami. Potrebna je standardizacija orodij za spremljanje kakovosti življenja, saj le tako lahko izboljšamo dolgoročno oskrbo in rehabilitacijo bolnic, ki so prebolele različne ginekološke rake.

Literatura:

1. Register Raka Slovenije. Dostopno na: <http://www.slora.si/register-raka-rs>
2. Globocan. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&sexes=2&types=0&sort_by=value0&cancers=23&group_populations=0
3. Hickey M, Basu P, Sassarini J, Stegmann ME, Weiderpass E, Nakawala Chilowa K, Yip CH, Partridge AH, Brennan DJ. Managing menopause after cancer. *Lancet*. 2024 Mar 9;403(10430):984-996.
4. Najjari Jamal D, Pötter R, Haie-Meder C, Lindegaard JC, Juergenliemk-Schulz IM, Mahantshetty U, Segedin B, Bruheim K, Hoskin P, Rai B, Wiebe E, Cooper R, Tanderup K, Kirchheiner K; EMBRACE collaborative group. Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2018 Jun;127(3):449-455.
5. Kirchheiner K, Zaharie A, Smet S, Spampinato S, Chargari C, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Šegedin B, Bruheim K, Rai B, Cooper R, Van der Steen-Banasik E, Wiebe E, Pötter R, Sturdza A, Schmid MP, Tanderup K, De Leeuw A, Jürgenliemk-Schulz IM, Nout RA; EMBRACE Collaborative Group. Association Between the Regular Use of Vaginal Dilators and/or Sexual Activity and Vaginal Morbidity in Locally Advanced Cervical Cancer Survivors: An EMBRACE-I Study Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025 Feb 1;121(2):452-464.
6. Spampinato S, Tanderup K, Lindegaard JC, Schmid MP, Sturdza A, Segedin B, Jürgenliemk-Schulz IM, De Leeuw A, Bruheim K, Mahantshetty U, Chargari C, Rai B, Cooper R, van der Steen-Banasik E, Sundset M, Wiebe E, Villafranca E, Van Limbergen E, Pieters BR, Tee Tan L, Lutgens LCHW, Hoskin P, Smet S, Pötter R, Nout R, Chopra S, Kirchheiner K; EMBRACE Collaborative Group Appendix. Association of persistent morbidity after radiotherapy with quality of life in locally advanced cervical cancer survivors. *Radiother Oncol*. 2023 Apr;181:109501.
7. Brennan A, Brennan D, Rees M, Hickey M. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Mar;31(3):352-359.
8. Van der Hoef C, Bawuah Dsane L, Schuur N, Louwers YV, Mens JW, Hikary-Bhal N, van Doorn HC. Hormone replacement therapy in women with iatrogenic premature ovarian insufficiency after radiotherapy for cervical cancer: A retrospective cohort and survey study. *Maturitas*. 2024 Jul;185:108004.
9. Cibula D, Rosaria Raspollini M, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Raj Naik M, Nout RA, Oaknin A, Peccatori F, Persson J, Querleu D, Rubio Bernabé S, Schmid MP, Stepanyan A, Svintsitskyi V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Radiother Oncol*. 2023 Jul;184:109682.
10. Dugan CL, Othieno AA, Goldman ME. Genitourinary Syndrome of Menopause in Cancer Survivors. *Clin Obstet Gynecol*. 2024 Mar 1;67(1):89-100.
11. Ginekološka onkologija [Internet]. Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020 [cited 2025 Mar. 8]. Available from: <https://press.um.si/index.php/ump/catalog/book/457>
12. Kovacevic N, Cilensek I, Merlo S, Segedin B. Modern approach to the management of genitourinary syndrome in women with gynecological malignancies. *Radiol Oncol*. 2023 Jul 26;57(3):292-298.

13. Barker CL, Routledge JA, Farnell DJ, Swindell R, Davidson SE. The Impact of Radiotherapy Late Effects on Quality of Life in Gynaecological Cancer Patients. *British Journal of Cancer*. 2009;100(10):1558-65. doi:10.1038/sj.bjc.6605050.
14. Ratner ES, Foran KA, Schwartz PE, Minkin MJ. Sexuality and intimacy after gynecological cancer. *Maturitas*. 2010; 66: 23-26.

Pregled orodij za ocenjevanje kakovosti življenja po zdravljenju ginekoloških rakov

Overview of Tools for Assessing Quality of Life After Treatment for Gynecological Cancers

Miha Oražem, Blaž Grošelj

Povzetek: Ocenjevanje kakovosti življenja po zdravljenju ginekoloških rakov predstavlja metodološki in klinični izziv, saj pristopi zdravljenja vključujejo kombinacijo kirurgije, radioterapije in sistemske terapije, ki imajo specifične profile akutne in pozne toksičnosti. Zato so bila razvita in validirana različna orodja v obliki vprašalnikov, ki omogočajo standardizirano spremljanje vpliva zdravljenja na bolnice. Ob tradicionalnih lestvicah za oceno neželenih učinkov (CTCAE, RTOG) so v raziskovalnem in kliničnem okolju široko uveljavljeni tudi vprašalniki za poročanje o izidih zdravljenja s strani bolnic (PROMs), ki zagotavljajo boljši vpogled v telesne, psihološke, socialne in funkcionalne posledice bolezni. Med splošnimi instrumenti imajo osrednjo vlogo EORTC QLQ-C30, FACT-G, SF-36 in EQ-5D, ki jih praviloma dopolnjujejo specifični moduli za posamezne vrste ginekoloških rakov. Nadgradnjo predstavljajo tudi orodja za oceno spolnega zdravja (npr. FSFI, PROMIS SexFS). Elektronske oblike administracije omogočajo večjo učinkovitost in postopoma izpodrivajo vprašalnike v papirnati obliki.

Ključne besede: kakovost življenja, ginekološki raki, PROMs

Keywords: quality-of-life, gynecological cancers, PROMs

Uvod

Ocenjevanje kakovosti življenja po zdravljenju ginekoloških rakov predstavlja izziv, saj je večina bolnic deležna multimodalnega zdravljenja (kirurgija, radioterapija, sistemska terapija). Vsaka vrsta zdravljenja ima namreč svojstven profil akutne in kasne toksičnosti, zato je bilo za vrednotenje kakovosti življenja razvitih in validiranih več različnih orodij, najpogostejše v obliki vprašalnikov. Poleg standardnih lestvic ocenjevanja toksičnosti (npr. CTCAE in RTOG) se je v kliničnih raziskavah in klinični praksi že popolnoma uveljavilo tudi spremljanje izidov zdravljenja, poročanih s strani pacientov (angl. *patient reported outcomes measures*, PROMs). V nadaljevanju predstavljamo najpogostejše uporabljane splošne in specifične vprašalnike, tako po funkciji kot po izvoru bolezni.

Splošni vprašalniki za ocenjevanje kakovosti življenja v onkologiji

EORTC QLQ-C30

Gre za osrednji standardiziran, večdimenzionalni vprašalnik, ki ga je razvila Evropska organizacija za raziskave in razvoj raka (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) za oceno kakovosti življenja bolnikov z rakom, vključno z bolnicami po zdravljenju ginekoloških rakov. Vprašalnik zajema globalno zdravstveno stanje, pet funkcionalnih področij ter več simptomov (utrujenost, bolečina, slabost/bruhanje, izguba apetita, zaprtje, driska, nespečnost in finančne težave). Je visoko občutljiv za zaznavanje sprememb v simptomih in kakovosti življenja po zdravljenju, saj tudi longitudinalne študije pri bolnicah z ginekološkimi raki potrjujejo, da zanesljivo zazna poslabšanje simptomov med zdravljenjem (npr. slabost, izguba apetita, driska) ter izboljšanje globalnega zdravja in funkcionalnih področij po zaključku zdravljenja. Splošni del, ki ga sestavlja 30 vprašanj, lahko kombiniramo z dodatnimi moduli, npr. QLQ-OV28 pri raku jajčnikov, QLQ-CX24 pri raku materničnega vratu in QLQ-EN24 pri raku endometrija.

FACT

Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) vprašalnik ocenjuje podobne vidike kakor EORTC QLQ-C30. Splošni del (FACT-G) sestavlja 27 vprašanj, ki zajemajo telesno počutje, socialno, psihično in osebno zadovoljstvo v zadnjih 7 dneh. Prav tako ga pogosto kombiniramo s specifičnimi moduli, glede na vsto raka (FACT-V pri raku zunanjega spolovila, FACT-O pri raku jajčnikov, FACT-Cx pri raku materničnega vratu).

SF-36

Vprašalnik *Medical Outcomes Study Short Form-36* (SF-36) vsebuje 36 splošnih postavk, ki merijo osem dimenzij zdravja, oziroma funkcioniranja. Je dobro občutljiv za zaznavo sprememb v kakovosti življenja, vendar pa primerjavi z EORTC QLQ-C30 in FACT ne vključuje za onkološke bolnike pogostih simptomov, kot so slabost, izguba apetita in podobno, zato se v klinični praksi in ciljanih ginekološko-onkoloških raziskavah nekoliko manj uporablja od slednjih.

EQ-5D

Vprašalnik *EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D) ocenjuje pet domen: pokretnost, zmožnost skrb zase, običajne aktivnosti, bolečino in neugodje ter in nemir in depresijo. Pogosto se uporablja v raziskavah zdravstvene ekonomike. Podobno kot SF-36 je manj usmerjen v specifične simptome, kakor EORTC QLQ-C30 in FACT.

Specifični vprašalniki in orodja za ocenjevanje kakovosti življenja pri ginekoloških rakih

Tukaj predstavljamo module, ki dopolnjujejo EORTC QLQ-C30 ali FACT-G vprašalnike ter ločeni orodji za oceno spolnega zdravja. Glede na to, da gre za področje medenice, so si vprašalniki med seboj pričakovano podobni, kljub temu pa v posameh segmentih prilagojeni na vrsto raka (organ izvora). Večina odgovorov je v obliki Likertove skale.

Rak endometrija

EORTC QLQ-EN24 osnovnemu QLQ-C30 doda 24 vprašanj o limfedemu, genitourinarnih in gastrointestinalnih simptomih, bolečinah v medenici, spremembah okusa, telesni samopodobi in spolni aktivnosti. Je dobro validirano in najbolj priporočeno orodje za spremljanje kakovosti življenja bolnice po zdravljenju raka materničnega telesa. Prav tako dobro validirano, vendar manj obširno je *FACT-EN*, ki splošnemu vprašalniku *FACT-G* doda še 16 usmerjenih vprašanj.

Rak jajčnikov

Vprašanja *EORTC QLQ-OV28* pokrivajo gastrointestinalne simptome, periferno nevropatijo in druge težave, povezane s kemoterapijo, simptome menopavze, telesno samopodobo in spolno aktivnost. Krajši, vendar široko uporabljan v kliničnih raziskavah ameriške GOG skupine pa je *FACT-O* (12 vprašanj).

Rak materničnega vratu

EORTC QLQ-CX24 je podoben QLQ-EN24, bolj specifično pa sprašuje tudi po vaginalnih težavah. *FACT-Cx* vsebuje dodatnih 15 vprašanj, ki so bolj splošna in po nekaterih raziskavah bolj sprejemljiva za bolnice, kar se odraža v večjem deležu v celoti izpolnjenih vprašalnikov.

Rak zunanjega spolovila

EORTC QLQ-VU34 in *FACT-V* se usmerjata predvsem v simptome, povezane z genitalnim področjem (bolečina, draženje, oteklina), pri čemer je *QLQ-VU34* bolj obširno in v kliničnem raziskovanju priporočeno orodje, *FACT-V* pa z 19 vprašanji bolj praktičen za vsakdanjo klinično prakso.

Spolno zdravje

FSFI

Female Sexual Functioning Index (FSFI) je najpogostejše uporabljen vprašalnik za ocenjevanje spolne funkcije pri spolno aktivnih ženskah po zaključenem zdravljenju raka endometrija ali raka materničnega vratu. Sestavlja ga 19 vprašanj, ki se nanašajo na spolnost v zadnjih 4 tednih.

PROMIS SexFS

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sexual Function and Satisfaction (PROMIS SexFS) je za razliko od FSFI uporaben tudi pri spolno neaktivnih ženskah, kar je pogosta situacija po zaključenem zdravljenju ginekoloških rakov. Gre za modularno orodje, prilagodljivo na kliničen kontekst ali raziskavo.

Pomembni pomisleki

Kdaj in v kakšnih intervalih meriti kakovost življenja

Splošnega konsenza o natančno definiranih intervalih v klinični praksi ni, smiselno pa je opraviti meritev vsaj ob začetku in koncu zdravljenja, eventuelno tudi vmes, ter nato ob rednih kontrolnih pregledih. Kot ilustracijo navajamo protokol raziskave EMBRACE: izhodiščna meritev ob začetku zdravljenja, nato čez 4 tedne med zdravljenjem, ob koncu zdravljenja; prvo leto na 3 mesece, nato na 6 mesecev do dopolnjenega 3. leta po zdravljenju, ter še v 48 in 60 mesecev po zaključenem zdravljenju. Pomembna je ocena pred začetkom zdravljenja, ocene v prvem letu zajamejo morebitne akutne neželene sopoje, časovnice preko enega leta pa kronične sopoje.

Obremenitev bolnic?

Validacijske raziskave so pokazale, da večina bolnic, tudi tistih z velikim bremenom bolezni, izpolni EORTC QLQ-C30 z dodatnim specifičnim modulom v manj kot 15 minutah. Prav tako je bila večina vprašalnikov izpolnjenih v celoti, kar kaže na dobro sprejetost tovrstnih orodij. Raziskave kažejo, da so vprašalniki izpolnjeni v celoti, če so ustrezno predstavljeni, na stopnjo dokončanja lahko vplivajo starost, kognitivna urejenost in počutje. Še največ praznih odgovorov je bilo pri vprašanjih o spolni aktivnosti, ki lahko za nekatere predstavljajo občutljivo temo. Kljub temu je na mestu razmislek o čimbolj smotrnem načrtovanju administriranja vprašalnikov, saj je opazen naraščajoči trend PROMs orodij.

Papir ali ekran?

Zaenkrat še ni jasnih dokazov, da bi bil en ali drugi način za bolnike sprejemljivejši, udobnejši ali manj obremenjujoč. Onkologi preferirajo elektronski način administriranja, saj je povratna informacija hitrejša in obdelava podatkov lažja. Pričakovati je, da bodo, razen izjemoma, v naslednjih letih elektronski PROMs-i v celoti zamenjali trenutno prevladujoče vprašalnike v papirnati obliki.

Literatura:

1. Mirabeau-Beale KL, Viswanathan AN. Quality of life (QOL) in women treated for gynecologic malignancies with radiation therapy: a literature review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):403-9.
2. Fayers P, Bottomley A; EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC: the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer*.
3. Wintner LM, Sztankay M, Giesinger JM, et al. Manual for the use of EORTC measures in daily clinical practice. EORTC, Brussels 2016. Dostopano na: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/EORTC_QLQ_Clinical_Practice_User_Manual-1.0.pdf (Dostopano 10. 9. 2025)
4. Yanez B, Pearman T, Lis CG, et al. The FACT-G7: a rapid version of the functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) for monitoring symptoms and concerns in oncology practice and research. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1073-8.
5. Meston CM, Freihart BK, Handy AB, et al. Scoring and Interpretation of the FSFI: What can be Learned From 20 Years of Use? *J Sex Med*. 2020 Jan;17(1):17-25.
6. Stukan M, Zalewski K, Mardas M, et al. Independent psychometric validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1).
7. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom AC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1812-22.

Kasne posledice kirurškega zdravljenja pri ginekoloških rakih

Late Consequences of Surgical Treatment in Gynecological Cancers

Vid Janša, Branko Cvjetičanin

Povzetek: Kirurško zdravljenje ginekoloških rakov pogosto vodi do poznih posledic, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnic. Z modernimi terapevtskimi pristopi ter zgodnejšem odkrivanju pri vse večjem številu bolnic dosežemo daljše preživetje. Večina bolnic z rakom endometrija, vulve in materničnega vratu je s pravočasnim zdravljenjem ozdravljenih, pri tretjini bolnic z rakom jajčnikov pa pride do dolgoročnega preživetja. S tem v ospredje prihaja tudi pomembnost kvalitete življenja po zdravljenju raka. Med najpogostejše pozne posledice zdravljenja ginekoloških rakov sodijo zarastline, kronične bolečine, disfunkcija medeničnega dna, limfedem spodnjih okončin, spolna disfunkcija, prezgodnja menopavza in neplodnost. Pozne posledice so povezane z obsegom kirurškega posega, dodatno adjuvantno terapijo ter individualnimi dejavniki bolnic. Pravočasno prepoznavanje in obravnava teh zapletov je ključna za dolgoročno obvladovanje in izboljšanje kakovosti življenja preživelih bolnic.

Ključne besede: ginekološki rak, kasne posledice, preživetje, limfedem, spolna disfunkcija, kakovost življenja

Keywords: gynecologic cancer, late effects, survivorship, lymphedema, sexual dysfunction, quality of life

Uvod

Kirurško zdravljenje ostaja temeljni pristop pri zdravljenju ginekoloških rakov. Napredek v kirurških tehnikah je izboljšal onkološke izide, vendar pozne posledice zdravljenja ostajajo pomemben izziv v klinični praksi. V zadnjih letih opažamo trend t.i. deeskalacije onkološkega zdravljenja, kar pomeni opuščanje standardnega onkološkega zdravljenja oziroma zmanjšan obseg zamejitvenih operacij z namenom ohranjanje kvalitete življenja ob primerljivih onkoloških rezultatih. V zadnjem desetletju so raziskave potrdile pristope zmanjšane obsega kirurškega zdravljenja pri različnih ginekoloških rakih in posegih, kot so uvedba minimalno invazivnih kirurških tehnik, biopsije varovalnih bezgavk ter omejevanje odstranjevanja ali resekcije organov zgolj na tiste, ki so nujni za ohranjanje onkoloških izidov.

Glede na literaturo veliko bolnic, ki so preživele več kot 5 let po zdravljenju ginekološkega raka, poroča o vztrajnih simptomih, ki nakazujejo na kasne stranske učinke zdravljenja. Deset najpogostejših stranskih učinkov je: utrujenost (44,3 %), spolna disfunkcija (35,7 %), motnje spanja (35,3 %), nevrološki simptomi (35,2 %), motnje uriniranja (33,0 %), težave s črevesjem (31,2 %), težave s spominom (30,8 %), depresija (26,4 %), anksioznost (19,3 %) in limfedem (17,6 %).

Spremembe v spolnosti po zdravljenju ginekološkega raka so bile ugotovljene pri 55 % žensk, vključno s težavami s samopodobo (45 %), atrofijo nožnice (25 %), strahom pred poškodbo in disparevnijo (20 %). Glede na raziskave si bolnice z ginekološkim rakom želijo več informacij glede stranskih učinkov, verjetnosti ozdravitve raka in različnih vrst zdravljenja, vključno z možnimi različnimi stranskimi učinki.

Pozne posledice kirurškega zdravljenja

Zarastline in kronična bolečina

Obsežna kirurgija pogosto vodi do nastanka adhezij, ki lahko povzročijo kronične bolečine, obstrukcijo tankega črevesa in motnje v delovanju medeničnih organov. Adhezije so pogostejše po radikalnih posegih in v kombinaciji z adjuvantno radioterapijo.

Limfedem spodnjih okončin

Limfadenektomija, zlasti v kombinaciji z radioterapijo, poveča tveganje za razvoj limfedema spodnjih okončin, ki se lahko pojavi več let po zdravljenju. Limfedem vodi do funkcionalnih omejitev, ponavljajočih se okužb in zmanjšane kakovosti življenja.

Disfunkcija medeničnega dna

Kirurški posegi na medeničnih organih lahko povzročijo disfunkcijo medeničnega dna, ki se kaže kot urinarna inkontinenca, retencija, pogoste okužbe sečil, motnje v iztrebljanju in fekalna urgenca. Tveganje je večje pri obsežnih resekcijah in dodatni radioterapiji.

Spolna disfunkcija

Več kot 60 % bolnic po zdravljenju ginekoloških rakov poroča o težavah s spolnostjo, vključno z disparevnijo, vaginalno suhostjo, izgubo libida in zmanjšanim spolnim zadovoljstvom. Spolna disfunkcija je pogosto spregledana v klinični obravnavi, čeprav pomembno vpliva na psihosocialno dobrobit.

Psihosocialni vidiki

Pozne posledice zdravljenja pogosto vodijo v depresijo, anksioznost in motnje telesne podobe. Pravočasna psihosocialna podpora je ključna za celostno obravnavo preživelih bolnic.

Prezgodnja menopavza in neplodnost

Kirurška odstranitev jajčnikov ali poškodba ovarijske funkcije vodi v prezgodnjo menopavzo, ki se kaže z vazomotornimi simptomi, osteoporozo in kardiovaskularnimi tveganji. Neplodnost je pomemben problem pri mlajših bolnicah, ki zahteva individualizirano svetovanje in obravnavo.

Gastrointestinalne in urinarne posledice

Kirurško zdravljenje lahko povzroči kronično drisko, urgenco za defekacijo, urinsko inkontinenco in retenco. Tveganje je večje pri kombinaciji z radioterapijo in obsežnih resekcijah.

Zaključek

Pozne posledice kirurškega zdravljenja ginekoloških rakov so pogoste in pomembno vplivajo na kakovost življenja preživelih bolnic. Redno spremljanje, celostna obravnavna in multidisciplinarni pristop so ključni tako za ustrezen ter pričakovan onkološki izid, kot tudi za zgodnje prepoznavanje in obvladovanje neželenih posledic zdravljenja. Minimalno invazivne tehnike, robotska kirurgija in možnost biopsije varovalne bezgavke zmanjšujejo obseg kirurškega posega, zmanjšujejo poškodbe tkiv in s tem tveganje za pozne posledice. Individualizacija kirurškega pristopa in multidisciplinarna obravnavna sta ključna za optimizacijo izidov.

Literatura:

1. Andrews S, von Gruenigen VE. Management of the late effects of treatments for gynecological cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):566-70.
2. Carter J, Stabile C, Gunn A, Sonoda Y. The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. *J Sex Med*. 2013;10 Suppl 1:21-34.
3. Mora-Soto N, Morante-Caicedo C, Caicedo-Martínez M, Viveros-Carreño D, Díaz ES, Rodríguez J, Vieira S, Peralta JA, Abu-Rustum NR, Pareja R. Morbidity of radical surgery and postoperative radiotherapy in cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025;171 Suppl 1:189-198.
4. Rizzuto I, Oehler MK, Lalondrelle S. Sexual and Psychosexual Consequences of Treatment for Gynaecological Cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Sep;33(9):602-607.
5. Woopen H, Sehouli J, Davis A, Lee YC, Cohen PA, Ferrero A, Gleeson N, Jhingran A, Kajimoto Y, Mayadev J, Barretina-Ginesta MP, Sundar S, Suzuki N, van Dorst E, Joly F. GCIG-Consensus guideline for Long-term survivorship in gynecologic Cancer: A position paper from the gynecologic cancer Intergroup (GCIG) symptom benefit committee. *Cancer Treat Rev*. 2022 Jun;107:102396.

Pozne posledice radioterapije pri ginekoloških rakih

Late effects of radiation therapy in gynecological cancer

Manja Kobav, Ana Perpar

Povzetek: Zdravljenje ginekološko onkoloških bolnic z obsevanjem je lahko samostojno zdravljenje ali del multimodalnega zdravljenja. Med aktivnim zdravljenjem z obsevanjem se pri več kot polovici bolnic razvijejo akutne posledice obsevanja, ki po zaključenem zdravljenju večinoma izzvenijo.

Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem se lahko pojavijo več mesecev ali let po zaključenem obsevanju medenice ali pa se akutne težave razvijejo v pozne posledice. Prizadeti so lahko različni organi in tkiva v obsevanem področju.

Tveganje za nastanek poznih posledic obsevanja je odvisno od prejete doze, velikosti obsevalnega polja in tehnike obsevanja. Verjetnost za nastanek težav povečajo sočasne bolezni (sladkorna bolezen, antikoagulantno zdravljenje) ter dodatna predhodna in sočasna zdravljenja (operacija, sistemska terapija).

V raziskavah pozne posledice obsevanja nizkega gradusa opisujejo pri približno tretjini obsevanih bolnic (G2+ 13–33 %), medtem ko tveganje za resne pozne posledice (G3 ali več) le redko preseže 6 %.

Pozne posledice lahko pomembno vplivajo na kvaliteto življenja bolnic, zato so njihova prepoznavna, obravnavna in zdravljenje pomembni v sklopu celostne rehabilitacije bolnic po zaključenem zdravljenju ginekoloških rakov.

Ključne besede: obsevanje, pozne posledice, ginekološki raki, medeničen

Key words: radiation therapy, late effects, gynecological cancer, pelvic

Uvod

Obsevanje je pomembna oblika zdravljenja bolnic z ginekološkim rakom. Po zaključenem onkološkem zdravljenju pri bolnicah opravljamo redne kontrolne preglede z namenom odkrivanja zgodnje ponovitve bolezni in spremljanja morebitnega nastanka poznih posledic zdravljenja. Prizadeti so lahko različni organski sistemi in tkiva v obsevanem področju, ki pri obsevanju prejmejo veliko dozo. Pogostnost težav je slabo opredeljena, saj lahko nastanejo z večletnim zamikom, kar dodatno otežuje njihovo prepoznavanje in vzročno povezavo z obsevanjem kot povzročilnim dejavnikom.

Pozne posledice

Pozne posledice obsevanja lahko prizadenejo katerokoli tkivo ali organ v obsevanem področju. Patofiziološke spremembe nastanejo zaradi okvare mikrožilja ter brazgotinjenja v medceličnici. Sevanje poškoduje endotelijske celice drobnih žil, predvsem kapilar in arteriol. Zaradi tega so drobne žile v tkivu okvarjene, kar pripelje do hipoksije oz. ishemije okolnega tkiva. Zaradi slabe oksigenacije tkiva se pojavijo kronične okvare, ki lahko vodijo v nastanek fibroze, upočasnjene celjenje ran in razjed. Pojavijo se lahko nekroza, fistula ter krvavitve iz poškodovanega mikrožilja. Fibroza v obsevanem področju je lahko posledica okvare endotelija drobnih žil ali kroničnega vnetja (in oslabiljene regeneracije tkiva zaradi okvare progenitornih celic) ter stalne aktivacije fibroblastov s prekomernim nalaganjem kolagena. Zaradi fibroze se pozne posledice obsevanja lahko kažejo z zmanjšano podajnostjo tkiva, kot je stenoza ali striktura

organa. Tveganje za nastanek poznih posledic obsevanja je večje, če so imele bolnice v času obsevanja izrazite akutne stranske učinke. Prav tako tveganje povečajo nekatere pridružene bolezni in stanja (sladkorna bolezen, povišan krvni tlak, antikoagulantna terapija, odvisnost od kajenja, kronična vnetna črevesna bolezen, genetski faktorji).

Pozne posledice obsevanja po organskih sistemih

Črevo

Obsevanje lahko prizadene debelo in tanko črevo ter zadnjik. Bolnice lahko poročajo o spremenjenem režimu odvajanja blata in težavah z zadrževanjem. Za radiacijski proктоenteritis je značilno pojavljanje krvi in sluzi na blatu, izrazitejši vetrovi, bolečina ob peristaltičnem valu ali odvajanju blata. Ob endoskopskih preiskavah opisujejo blede ali pordelo črevesno sluznico, teleangiektazije, redko fibrozo in zožitev posameznih segmentov črevesja, ulkus, izjemno redko tudi fistulo. V primeru kronične driske se lahko pojavi malabsorpcija, svetovana je obravnava pri dietetiku.

Sečila

Radiacijski cistitis se kaže s povečano pogostostjo odvajanja urina, zapovedovalnostjo, hematurijo in bolečim uriniranjem. Ob takšnih težavah je treba izključiti okužbo. Ob izraziti makrohaturiji je treba s cistoskopijo izključiti tumor mehurja. Zaradi fibroze mehurja je podajnost stene slabša, zato imajo bolnice zmanjšano kapaciteto sečnega mehurja. Pojavijo ali poslabšajo se lahko težave z zadrževanjem urina. Bolnice navajajo motnje pri praznjenju mehurja in pogostejše okužbe sečil. Redko se lahko pojavi striktura sečnice ali sečevoda s posledično hidronefrozo in okvaro ledvične funkcije. Ob cistoskopiji opazimo poudarjeno žilje, teleangiektazije in pordelost sluznice mehurja (Slika 1).



Slika 1: Poudarjeno žilje in pordelost sluznice mehurja

Zaradi točkovno velikih doz, predvsem pri brahiterapiji, se lahko pojavi fistula (značilno pri bolnicah, kjer je bilo izhodiščno prisotno tumorsko preraščanje sosednjega organa), najpogosteje vezikovaginalna fistula.

Limfedem

Pogosteje po kirurški odstititvi bezgavk, pa tudi po obsevanju medeničnih in dimeljskih bezgavk, opazimo pojav otekanja nog, zunanega spolovila in spodnjega dela trebuha. Ob izrazitem limfedemu bolnice navajajo pogostejše infekcije kože, bolečino in težave pri fizični aktivnosti ali gibanju. Pojav limfedema je pogosta kasna posledica. Hitra prepoznavna in specialistična obravnava omogočata vzdrževanje stabilnega stanja in preprečujeta napredovanje edema.

Nožnica

Po radikalnem obsevanju pri bolnicah opazimo brazgotinjenje. Nožnica postane ožja, krajša in manj prožna. Ob kliničnem pregledu opazimo atrofijo in teleangiektazije. Po brahiterapiji bolnice poročajo o suhi nožnici, krvavih izcedkih po spolnih odnosih, anatomskih spremembah nožnice ali dispareuniji. Redko pride do nastanka nekroze, ulkusa, fistule ali popolne stenoze nožnice. Za preprečevanje težav bolnicam po radikalnem obsevanju svetujemo uporabo lubrikantov in dilatatorjev za preprečevanje ožanja in krajšanja nožnice ter ohranjanje prožnosti tkiva.

Jajčniki

Jajčniki so izjemno občutljivi na obsevanje. Že zelo nizka doza lahko povzroči trajno poškodbo ovarijskih foliklov, kar vodi do odpovedi hormonske funkcije jajčnikov in do neplodnosti. Pri bolnicah v predmenopavznem obdobju zaradi tega lahko nastopi prezgodnja menopavza. Glede na podatke iz raziskav že zelo nizka doza (1,7–2,5 Gy) lahko povzroči začasno amenorejo.

Občutljivost jajčnikov na obsevanje je odvisna od starosti bolnice. S starostjo se ta večja zaradi manjše ovarijske rezerve pri starejših bolnicah. Doza, pri kateri pri frakcioniranem obsevanju jajčnikov pride do takojšnje okvare, je pri dvajsetletnih ženskah 16,5 Gy, pri tridesetletnih ženskah pa 14,3 Gy.

Z namenom ohranitve funkcije jajčnika se občasno (pri mlajših bolnicah z nizkim tveganjem za razširitev bolezni na jajčnike) poslužimo kirurške transpozicije jajčnikov izven obsevalnega polja. Potreben je zadosten dvig, v parakolični žleb na nivoju L2. Premaknjene ovarije je treba označiti s sponkami za lažjo prepoznavo na simulatorskih slikah CT.

Kronična bolečina

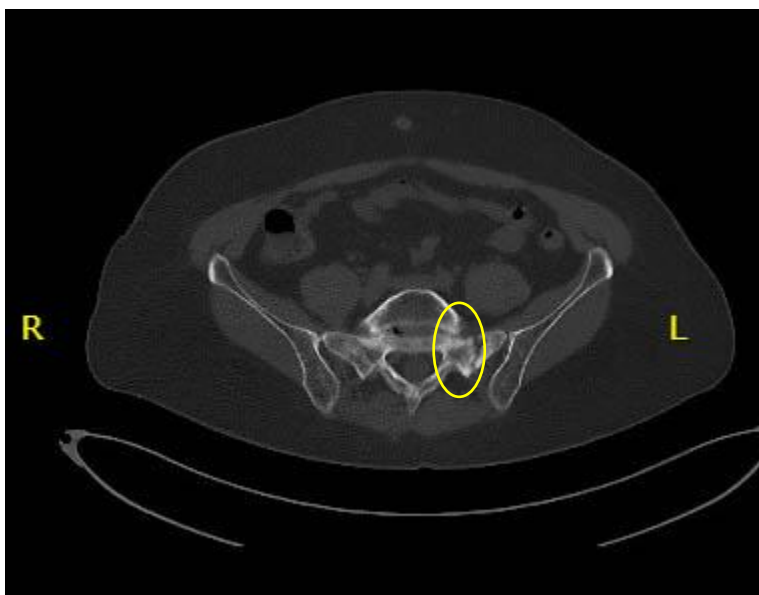
Kasna posledica, ki lahko zelo okrne kvaliteto bivanja, je kronična bolečina. Vzrok je zajetost živčnih končičev v fibrozno tkivo. Po tipu bolečine je zelo pogosta nevropatska bolečina, ki je slabo odzivna na terapijo.

Koža

Obsevanje lahko trajno poškoduje kožo in podkožje na obsevanem področju. Najizrazitejše spremembe kože opazimo pri obsevanju zaradi raka zunanega spolovila in pri obsevanju dimeljskih bezgavk. Spremembe nastanejo zaradi okvare mikrožilja, kroničnega vnetja in aktivacije fibroblastov ter kopičenja kolagena. Tipične pozne posledice obsevanja na koži so motnje pigmentacije, teleangiektazije in fibroza. Zaradi poškodbe lasnih mešičkov je možna trajna epilacija spolovila. Pogosteje se lahko pojavi erizipel v predelu nog ali spodnjega dela trebuha. Pri resnejši poškodbi tkiva opazimo nastanek kroničnega ulkusa.

Skelet

Spremembe na skeletu sodijo med pogosto spregledane pozne posledice. Klinično se težave pokažejo z bolečino. Ob radioloških preiskavah so opisane mikrofrakture kosti, najpogostje križnice in sramnice, insuficientni zlomi, spremembe mineralizacije in fibroza kostnega mozga v obsevanem področju. Izjemno redko po obsevanju lahko nastane aseptična nekroza glavice femurja ali osteonekroza, večinoma ob drugih boleznih in stanjih, ki povečajo tveganje za zlom kosti (npr. osteoporoza, terapija s kortikosteroidi, menopavza) (Slike 2).



Slika 2: Insuficientni zlom krila križnice

Sekundarni raki

Več let po obsevanju se lahko v obsevanem področju ali na robu tega območja pojavi nov rak, povzročen s predhodnim zdravljenjem z obsevanjem. Večinoma je za tak mehanizem nastanka raka potrebnih več let ali desetletij. Pogosto so ti raki bolj agresivni, slabše diferencirani, redkega histološkega podtipa.

Zaradi predhodnega obsevanja tega področja je ponovno kurativno zdravljenje oteženo. Kirurško zdravljenje sekundarnih tumorjev je težje zaradi fibroze tkiva, hkrati je zaradi hipoksije tkiv povečano tveganje za nastanek okužbe in slabo celjenje ran. Ponovno obsevanje (t. i. reiradiacija) je povezano z bistveno višjim tveganjem za hude zaplete.

Zaključek

Kljub napredku v načrtovanju in izvajanju obsevanja, s katerim smo dosegli nižje doze na priležna zdrava tkiva, možnost nastanka poznih posledic ostaja klinični izziv pri skrbnem zdravljenju in vodenju ginekološko onkoloških bolnic.

Pravočasna prepoznava poznih posledic obsevanja in njihovo pravočasno zdravljenje ter postopki za omilitev so pomemben del spremljanja bolnic po zaključenem onkološkem zdravljenju. (P)ostati morajo nujni del celostne obravnave, saj lahko pomembno vplivajo na kvaliteto življenja ozdravljenih bolnic.

Literatura:

1. Dohm A, Sanchez J, Stotsky-Himelfarb E, et al. Strategies to Minimize Late Effects From Pelvic Radiotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021 Mar;41:158-168.
2. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. Cancer. 2014 Dec 15;120(24): 3870-83.
3. Šegedin B, Zobec Logar HB, Kobav M, et al. Obsevanje ginekoloških tumorjev - 2. izd. - Ljubljana : Onkološki inštitut. 2023.
4. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting the age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 1;62(3):738-44.
5. Schmitt LG, Amarnath SR. Late Effects of Pelvic Radiation Therapy in the Female Patient: A Comprehensive Review. Appl Rad Oncol. 2023 Sep;12(3):13-24.
6. Chopra S, Gupta S, Kannan S, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2021 Nov 20;39(33):3682–92.

Kasne posledice sistemskega zdravljenja pri ginekoloških rakih

Late adverse effects of systemic treatment in gynecological cancers

Breda Škrbinc

Povzetek: V sodobnem času postaja sistemsko zdravljenje ginekoloških rakov vse bolj kompleksno, razvejano, tudi dolgotrajno, predvsem pa individualno prilagojeno specifični bolezni posamezne bolnice. Standardno zdravljenje s klasično kemoterapijo sedaj dopolnjujejo nove vrste sistemskega zdravljenja, kot so tarčna zdravila, imunoterapija in zdravila konjugati protitelo-zdravilo, ki v zdravljenje vnašajo tudi drugačne, doslej nepoznane vrste neželenih učinkov zdravljenja. Ker sodobne sheme sistemskega zdravljenja ginekoloških rakov predvidevajo dolgotrajna zdravljenja, ki pogosto trajajo več let, postaja ločnica med akutnimi in kasnimi neželenimi učinki zdravljenja vse bolj zabrisana, ves čas zdravljenja pa je potreben intenziven nadzor lečečega onkologa in drugih strokovnih sodelavcev. Sodobno sistemsko zdravljenje nedvomno dolgotrajno vpliva na kvaliteto življenja naših bolnic, zato je tudi za bolnice z ginekološkimi malignomi potrebno vzpostaviti učinkovit multidisciplinaren sistem podpornih ukrepov, ki bodo bolnicam v pomoč pri lajšanju vseh vrst neželenih učinkov v času zdravljenja in jim bodo omogočili tudi čim bolj kvalitetno in neovirano življenje po zaključenem zdravljenju.

Glavne besede: sistemsko zdravljenje, kemoterapija, tarčno zdravljenje, zaviralci PARP, imunoterapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, zdravila konjugat protitelo-zdravilo

Keywords: systemic therapy, chemotherapy, targeted therapy, PARP inhibitors, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, antibody-drug conjugates

Uvod

Zdravljenje ginekoloških rakov (govorimo pretežno o epitelijskem karcinomu ovarija, endometrijskem karcinomu materničnega telesa in karcinomu materničnega vratu) poteka multidisciplinarno, pogosto vključuje kombinacije kirurškega zdravljenja, zdravljenja z obsevanjem (RT) in sistemskega zdravljenja. Vsaka od teh terapevtskih modalitet poleg nespornih dobrobiti prinaša tudi neželene učinke zdravljenja, tako akutne kot tudi kasne posledice zdravljenja. V okviru multidisciplinarnega zdravljenja se neželeni učinki do določene mere prepletajo in se medsebojno lahko tudi intenzivirajo.

Sistemsko zdravljenje ginekoloških vrst raka zajema klasično kemoterapijo (KT) in hormonsko terapijo (HT), tarčno zdravljenje (zaviralci PARP, zaviralci VEGFR, zaviralci tirozinkinaz idr.), v zadnjih desetih letih vse pogostejše tudi imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) ter kot najsodobnejše sistemsko zdravljenje zdravila konjugate-protitelo-zdravilo (ang antibody-drug-conjugate; ADC). Vse navedene vrste sistemskega zdravljenja pogosto uporabljamo tudi v kombinacijah, bodisi sočasno ali zaporedno, v slednjem primeru gre običajno za ti. vzdrževalno zdravljenje, ki lahko traja več let. Tudi ob ponovitvah bolezni nekatere vrste sistemskega zdravljenja pogosto potekajo do ponovnega progressa bolezni, kar lahko pomeni več let sistemskega zdravljenja in ves ta čas se bolnice lahko soočajo tudi s potencialnimi neželenimi učinki zdravljenja. Na ta način postaja ločnica med akutnimi in kasnimi posledicami sistemskega zdravljenja precej zabrisana, hkrati se lahko neželeni učinki posameznih skupin zdravil medsebojno prepletajo in potencirajo, v vsakem primeru pa dolgoročno pomembno vplivajo na kvaliteto življenja teh bolnic.

Kronični neželeni učinki različnih vrst sistemskega zdravljenja

Neželeni učinki KT

Klasično sistemsko zdravljenje vseh navedenih vrst ginekoloških rakov temelji na kemoterapiji, ki vsebuje kombinacije pripravka platine karboplatina s še enim citostatikom, najpogosteje paklitakselom, pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) ali gemcitabinom. Zdravljenje s KT je časovno zamejeno, odvisno od indikacije bolnice v okviru prvega reda zdravljenja prejmejo od 4 do največ 9 aplikacij, se pa ob ponovitvah bolezni lahko tudi zdravljenje s KT večkrat ponavlja, ob ponovitvah bolezni je število aplikacij KT največ 6.

Najpogostejši kronični neželeni učinki zdravljenja s KT so:

- Periferna senzorimotorična nevropatija (PSMN),
 - mravljinčenje, odrevenelost, pekoča bolečina dlani in stopal, omejena fina motorika in podobno. PSMN je dolgotrajna, lahko doživljenjska težava in v hujših stopnjah pomembno omejuje bolničine dnevne aktivnosti, v teh primerih je potrebna tudi dodatna medikamentozna podpora. V primeru ponovitve oz. razsoja bolezni PSMN tudi pomembno omejuje izbor učinkovitega zdravljenja;
 - v ta okvir načeloma sodijo tudi motnje sluha, kot sta tinitus in oslabljen sluh
- Utrujenost/utrudljivost
 - tu gre pogosto za več vzrokov hkrati, kot so neposredne posledice same KT, anemija, depresivna naravnost, hormonske motnje idr.,
- Kognitivne motnje (chemo-brain), tudi lahko trajajo mesece in leta
 - motnje pomnjenja, osredotočenosti, nezmožnost večopravnosti
- Povečano tveganje za druge primarne malignome ob visoki kumulativni dozi posameznih citostatikov se pojavlja v manj kot 1% primerov, je pa to tveganje najbolj zaskrbljujoče pri bolnicah, ki perioperativno KTprejemajo z namenom radikalnega zdravljenja oz ozdravitve.

Neželeni učinki HT

Zdravljenje s HT je indicirano pri nizko-malignih karcinomih ovarija ali nizko-malignih karcinomih endometrija, če imajo izražene hormonske receptorje.

Med potencialne NUZ HT sodijo :

- Kardiovaskularni zapleti (največje tveganje povzročajo antiestrogeni)
 - arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, ishemična srčna bolezen,
- Izguba kostne gostote / osteoporoza (največje tveganje povzročajo aromatazni inhibitorji)
 - skeletne bolečine,
 - povečano tveganje za zlome kosti
 - motnje mobilnosti
- Metabolne in endokrine motnje (največje tveganje povzročajo progestini)
 - glukozna intoleranca
 - kušingoidna simptomatika
 - porast telesne teže
 - trombembolični zapleti

Neželeni učinki tarčnih zdravil

V zdravljenju ginekoloških rakov so tarčna zdravila že dolgoletna stalnica. Zaviralec VEGFR bevacizumab v zdravljenju raka jajčnikov in materničnega vratu že več kot 15 let predstavlja pomemben element kombiniranega sistemskega zdravljenja s KT. Tudi zaviralci PARP so pred dobrim desetletjem, ko so kot vzdrževalna zdravila (predvsem po zaključenem zdravljenju s KT prvega reda) vstopili v redno klinično prakso, korenito spremenili potek zdravljenja in prognozo bolnic s karcinomom jajčnikov. V letošnjem letu pa inhibitorje PARP na podlagi izsledkov novejših kliničnih raziskav v kombinaciji z imunoterapijo z ZIKT predpisujemo že tudi v vzdrževalnem zdravljenju specifične podskupine bolnic z napredovalim karcinomom endometrija. Zaviralce PARP bolnice jemljejo več let, zdravljenje večinoma prenašajo dobro, se pa v času zdravljenja lahko srečujejo tudi s specifičnimi NUZ. V zadnjih letih zaviralec tirozinkinaz lenvatinib pri specifični podskupini bolnic z napredovalim karcinomom endometrija kombiniramo z ZIKT pembrolizumabom, zdravljenje je dolgotrajno in zahtevno. Zaradi pogostih NUZ bolnice potrebujejo intenzivno spremljanje s strani lečečega onkologa, občasno tudi zdravnikov drugih specialističnih strok.

Najpogostejši neželeni učinki tarčnih zdravil v ginekologiji so:

- zaviralci VEGF (bevacizumab)
 - hipertenzija, ki zahteva dolgotrajno antihipertenzivno podporo
 - trombembolični zapleti
 - tveganje za fistule in motnje celjenja ran lahko tudi še daljši čas po zaključku zdravljenja
- zaviralci PARP (olaparib, niraparib)
 - pogosto dolgotrajna utrujenost/utrudljivost, ki omejuje dnevne aktivnosti
 - slabost, inapetenca
 - arterijska hipertenzija, ki zahteva dolgotrajno antihipertenzivno podporo
 - podaljšana anemija, trombopenija, levkopenija – potrebno prilagajanje odmerka in/ali prekinjanje zdravljenja
 - mielodisplastični sindrom/ akutna mieloična levkemija - pojavlja se pri manj kot 1% bolnic,
- zaviralci tirozinkinaz (lenvatinib)
 - arterijska hipertenzija, ki zahteva dolgotrajno antihipertenzivno podporo
 - inapetenca, slabost, izguba telesne mase
 - utrujenost/utrudljivost
 - pospešena prebava/driska, krči v trebuhu
 - ščitnična hipofunkcija (potrebno doživljenjsko substitucijsko zdravljenje)
 - palmoplantarna dizesteziya
 - elektrolitne motnje
 - zmerna anemija, levkopenija, trombopenija
 - krvavitve in perforacije v GIT/ fistulacije
 - slabše celjenje ran

Neželeni učinki ZIKT

Zdravljenje z ZIKT lahko poteka kot monoterapija ali pa v kombinaciji s KT ali s tarčnimi zdravili, novejše klinične raziskave preizkušajo tudi kombinacije ZIKT in ADC. ZIKT so indicirani v okviru dopolnilnega zdravljenja ali pa za zdravljenje ponovljene ter razsejane bolezni, takšno zdravljenje lahko traja več let. Mehanizem delovanja ZIKT omogoča deblokado nekaterih zavor signalnega sistema v procesu protitumorske imunosti in s tem ugoden učinek zdravljenja. Reaktiviran protitumorski odziv organizma pa v okviru NUZ lahko privede do večinoma reverzibilnih vnetnih reakcij kateregakoli tkiva ali organa, v nekaterih primerih, kot so npr. z ZIKT povezane endokrinopatije, pa so funkcionalne tkivne okvare ireverzibilne in dokončne. Najpogostejša endokrinopatija povzročena z ZIKT je hipotireoza, po nekaterih podatkih se razvije v do 70% primerov zdravljenih z ZIKT in zahteva doživljenjsko substitucijsko hormonsko zdravljenje, enako velja tudi za druge, precej redkejša z ZIKT povezane endokrinopatije. Kadar pride do pojava sladkorne bolezni, gre za tip I SB in posledično za doživljenjsko odvisnost bolnic od inzulinskega zdravljenja. Med NUZ ZIKT, ki pogosto puščajo dolgotrajne posledice zdravljenja, so tudi nevrološke okvare po imunsko pogojenem mielitisu, encefalitisu in drugih vnetjih CŽŠ.

NUZ ZIKT se običajno pojavljajo v zgodnjih obdobjih zdravljenja, največkrat v prve pol leta zdravljenja, ni pa to absolutno pravilo. Nekateri NUZ ZIKT, npr. revmatološki neželeni učinki se lahko pojavijo šele po letu ali dveh zdravljenja, lahko tudi še po zaključenem zdravljenju z ZIKT.

Dobro opredeljenih napovednih dejavnikov za pojav NUZ ob zdravljenju z ZIKT ni, nekaj dejavnikov, na katere velja biti pozoren pred uvedbo zdravljenja z ZIKT, pa nakazujejo analize podatkov iz klinične prakse. NUZ naj bi se pogostejše pojavljali pri pacientih v starosti manj kot 60 let, pri tistih z visokim BMI, pri zdravljenju z ZIKT iz skupine anti-CTL4 so pogostejše prizadete ženske, pri zdravljenju z ZIKT iz skupine anti-PD1/PDL1 pa pogostejše moški. Bolniki s hujšo okvaro ledvične funkcije, izrazitejšimi motnjami kardialne funkcije in kroničnimi pljučnimi boleznimi naj bi imeli večje tveganje za pojav NUZ, ki pretežno zajamejo kronično prizadet organ.

Neželeni učinki ADC

ADC predstavljajo novost v svetu sistemskega zdravljenja raka. S kombinacijo citotoksičnega delovanja visoko potentnih citostatikov ter tarčnega delovanja nosilnih monoklonskih protiteles ADC pomenijo tehnično inovativen presežek delovanja KT v primerjavi z učinkovitostjo klasične KT v standardnih odmerkih. Zdravljenje s posameznimi ADC sicer zahteva nekaj specifičnih podpornih ukrepov, ki so svojski posameznemu zdravilu, načeloma pa povzročajo manj mielosupresije, manj alopecije manj GIT NUZ in jih bolnice na splošno dobro prenašajo. Glede na dejstvo, da ADC šele vstopajo v redno klinično prakso, bo za analizo potencialnih kroničnih NUZ potrebno vsaj še nekaj let opazovanja.

V ginekološki onkologiji med prvimi ADC uvajamo:

- zdravilo ADC mirvetuksimab-soravtenzin - zdravljenje napredovalega, na priprave platine odpornega karcinoma jajčnikov, ,
- zdravilo ADC tisotumab-vedotin - zdravljenje napredovalega karcinoma materničnega vratu, že po več predhodnih redih sistemskega zdravljenja,
- zdravilo ADC trastuzumab derukstekan - kot tumor agnostično zdravljenje, po več predhodnih redih sistemskega zdravljenja, pri vseh ginekoloških malignomih z izraženimi HER2 receptorji.

Zaključek

Možnosti sodobnega sistemskega zdravljenja bolnic z ginekološkimi vrstami raka postajajo vse boljše, zdravljenje pa postaja na podlagi podrobnejših tkivnih analiz tumorskih tkiv posamičnih bolnic vedno bolj individualizirano, kompleksno in razvejano. Sodobne sheme sistemskega zdravljenja vključujejo kombinacije zdravil z različnimi mehanizmi delovanja, ki v zdravljenje vnašajo tudi različne, do sedaj nepoznane vrste NUZ, dodatno pa sodobno sistemskega zdravljenja postaja tudi dolgotrajnejše. V tako spremenjenem svetu sistemskega zdravljenja tudi ločnica med akutnimi in kasnimi NUZ vse bolj blede. Skladno s tem se spreminja tudi način obravnave NUZ, ki za preprečevanje in reševanje NUZ zahteva multidisciplinaren pristop z vključevanjem več specialističnih strok in tudi številnih drugih medicinskih sodelavcev.

Literatura:

1. Woopen H, Sehouli J, Davis A, Lee YC et al; GCIG-Consensus guideline for Long-term survivorship in gynecologic Cancer: A position paper from the gynecologic cancer Intergroup (GCIG) symptom benefit committee Cancer Treatment Reviews 107 (2022) 102396
2. Campbell G, Thomas TH, Hand L, Young JL et al; Caring for Survivors of Gynecologic Cancer: Assessment and Management of Long-term and Late Effects; Seminars in Oncology Nursing 35(2019)192-201
3. LaFargue CL, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors Lancet Oncol 2019; 20: e15–28
4. Shehaj I, Schröder M, Linz VC, Krajnak S, et al; Occurrence and Management of Immunotherapy-Associated Adverse Events in Patients with Gynecological Cancers. Cancers 2024, 16, 1371.
5. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y et al; Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med 2023;389:2162-74
6. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, Kalbacher E et al; innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.029>
7. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY. Et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial; J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58.

Menopavza: čas za novo ravnovesje

Menopause: time for a new balance

Darija Mateja Strah

Povzetek: Presnovni sindrom (PS) je pogosta presnovna motnja, povezana z inzulinsko rezistenco, visceralno debelostjo, dislipidemijo, hipertenzijo in povišano glukozo. Pri ženskah se tveganje za PS pomembno poveča v menopavzi zaradi hipoestrogenizma, spremenjenega bazalnega metabolizma in življenjskega sloga ter zvišuje tveganje za nastanek srčno žilnih bolezni. PS je povezan s petkrat večjim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2 ter pomembno večjo ogroženostjo za srčno-žilne zaplete. Klinično pomembno je zgodnje prepoznavanje dejavnikov tveganja, vključno z anamnezo PCOS, družinsko obremenjenostjo debelosti ter pridobivanjem telesne teže pred menopavzo. Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) lahko ublaži presnovne spremembe pri ženskah z normalno telesno težo in zdravim življenjskim slogom. Pri ženskah z debelostjo so poleg HNZ potrebni dodatni ukrepi za zmanjševanje telesne mase. Ključno je kombiniranje zdravega življenjskega sloga, HNZ in dodatnih farmakoloških terapij, kot so metformin, GLP-1 in GLP-1 + GIP agonisti. Multidisciplinaren pristop ginekologa, družinskega zdravnika in CKZ izboljšuje presnovno zdravje žensk v menopavzi.

Ključne besede: presnovni sindrom, inzulinska neodzivnost, sladkorna bolezen, debelost, hipoestrogenizem, menopavza, hormonsko nadomestno zdravljenje

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus, obesity, hypoestrogenism, menopause, hormone replacement therapy

Presnovni sindrom v menopavzi

Presnovni sindrom (PS) je globalni zdravstveni problem z naraščajočo pojavnostjo. Pogostost PS se razlikuje glede na definicijo, geografsko lokacijo in preučevano populacijo, vendar je ocenjen nekje med 13 % in 36 % med preučeni evropskimi populacijami. Prizadetih je med 20 % in 30 % ljudi srednjih let. Ženske v obdobju po menopavzi imajo večje tveganje tako za razvoj PS kot tudi povečano pojavnost z naraščajočo starostjo. Razširjenost PS pri ženskah po menopavzi se po podatkih finske raziskave giblje med 32 % in 65 %. Je ravnovesje ženske samo blaženje tipičnih menopavznih težav? Moramo biti ginekologi pozorni tudi na presnovno zdravje? Kako lahko pomagamo, da ženska doseže novo ravnovesje v tretjem življenjskem obdobju?

PS je opredeljen s kombinacijo presnovnih motenj, kot so intoleranca za glukozo, nizke ravni lipoproteinskega holesterola visoke gostote (HDL-C), visoke ravni trigliceridov (TGs), debelost in hipertenzija. Definicija presnovnega sindroma glede na Skupno vmesno izjavo - JIS zahteva, da so izpolnjeni vsaj trije od naslednjih petih kliničnih kriterijev: povečan obseg pasu, povišani trigliceridi, znižan HDL-C, povišan krvni tlak in/ali povišana glukozo na tešče. Tveganje za srčno-žilne bolezni (SŽB) predstavljajo povišane ravni glukoze, hipertenzija, dislipidemija, inzulinska neodzivnost (IR) in debelost, zlasti visceralna debelost.

PS dolgo ostaja neprepoznano, nediagnosticirano stanje. Prvi znak PS je v polovici primerov ishemični cerebrovaskularni dogodek, povečano je tveganje za smrten srčni napad ali možgansko kap. Verjetnost za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) je 5 krat večja v primerjavi s tistimi brez PS.

Za nastanek PS je odgovornih več dejavnikov. Med najpomembnejšimi je odpornost proti inzulinu. Nezdravi dejavniki življenjskega sloga, kot so visoko kalorična in ultra-predelana prehrana, nezadostna telesna dejavnost, sedentarni način ter genetska predispozicija so pomembni dejavniki za razvoj inzulinske neodzivnosti – rezistence (IR).

Inzulinska neodzivnost in menopavza

IR nastane, ko periferno tkivo, vključno z maščobnim tkivom, skeletnimi mišicami in jetri, ne odreagira ustrezno na inzulin, kar povzroči neučinkovit privzem glukoze. Obdobje prehoda v menopavzo je značilno za fiziološki pojav IR, ki je neposredno povezan z nastajajočim hipoestrogenizmom. Upad presnovnih funkcij je posledica prav slednjega. Ko ženske prehajajo iz »perimenopavzalnega« v »postmenopavzalni« status, hipoestrogenizem poslabša IR. Počasen, a stalen porast kortizola, značilen za staranje, dodatno vpliva na razvoj IR. Kortizol spodbuja glukoneogenezo, kar dodatno vpliva na čedalje večjo neodzivnost na inzulin. Tudi relativno visoki androgeni hormoni imajo svojo vlogo pri razvoju IR in PS ter kopičenju visceralnega maščobnega tkiva. Visceralna debelost je povezana s pomembnimi spremembami v profilu lipidov in glukoze, adipociti so manj občutljivi na inzulin. Številne ženske že v letih pred menopavzo pridobijo telesno težo in povečajo centralno maščobno maso. A tudi pri odraslih z normalno telesno težo, še posebej pri ženskah večanje obsega pasu slabša srčno-žilni profil. Visceralna maščoba je pomembnejši napovedni dejavnik škodljivega vpliva za zdravje kot indeks telesne mase (ITM). Po merilih Mednarodne diabetične federacije (IDF) je obseg pasu glavni diagnostični pokazatelj PS, ki neločljivo povezuje visceralno debelost s poslabšanjem presnovnega profila.

Biološki spol ima velik vpliv na razvoj kardiometabolnih motenj, pri čemer so ženske v rodni dobi bolj zaščitene kot moški. Ta zaščita izgine z nastopom menopavze prav zaradi hipoestrogenizma. Povprečna življenjska doba v Sloveniji je pri ženskah 83.6 let (pri moških 77.6 let), zato so preventivni ukrepi za zdravje v postmenopavzi pomembni še posebej, če žensko ogroža kombinacija PS, menopavzalnih sprememb in staranja.

Obravnava žensk s PS v menopavzi

Menopavza je pomembna za vsako žensko tako z vidika hormonskih kot presnovnih sprememb. Zato bi se morali ob ginekološki obravnavi seznaniti tudi z dejavniki tveganja za presnovne zaplete pri posameznici.

V anamnezi povprašamo o perinatalnem izidu posameznice (npr. intrauterini zastoj rasti), o prekomerni telesni teži/debelosti v otroštvu ali adolescenci. Pomembna je zgodovina PCOS ali predmenstrualnega sindroma ter predmenstrualne disforične motnje (PMS-PMDD). IR je pogosta značilnost PCOS, še posebej ob upoštevanju, da ima 50–60 % pacientk prekomerno telesno težo ali debelost. Presnovno ogroženost skušamo z vprašanji oceniti tudi pri normalno prehranjenih ženskah, ki so imele PCOS. IR in posledična kompenzatorna hiperinsulinemija je lahko prisotna v eni tretjini žensk z neklasičnim fenotipom D. Normalno prehranjene ženske imajo lahko normalno telesno težo zaradi življenjskega sloga, čeprav imajo predispozicijo za IR.

V družinski anamnezi iščemo morebitno prisotnost SB2 ter prekomerne telesne mase ali debelosti pri članih družine.

Terapevtski pristopi

Terapevtski pristopi o nadomestnem hormonskem zdravljenju ženske v fazi menopavzalnega prehoda so odvisni od tega ali imajo normalno telesno težo ali so prekomerno hranjene oziroma imajo prisotno klinično debelost. Če je telesna teža znotraj normalnih meja, je cilj ozavestiti posameznico tudi o pridobivanju telesne teže v bodoče, predsem visceralne maščobe. V primeru prekomerne hranjenosti/debelosti žensko opogumimo za pravočasen obisk pri družinskem zdravniku za oceno ogroženosti presnovnega zdravja in aktivno vključitev v Center za krepitev zdravja (CKZ).

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) ščiti pred perimenopavzalnimi spremembami telesne sestave pri ženskah z normalno telesno maso in klimakteričnimi simptomi. Pri teh ženskah niso opazili pomembnih sprememb telesne teže, deleža maščobne mase ali njene porazdelitve. Transdermalni estrogeni imajo večji vpliv na preprečevanje naraščanja maščobne mase in androidne porazdelitve maščobe.

Spremembe življenjskega sloga in/ali uporaba HRT niso dovolj za obvladovanje žensk s prekomerno hranjenostjo ali debelostjo in PS med menopavznim prehodom.

Telesna teža sama po sebi ni absolutna kontraindikacija za HNZ. Vendar ima pomemben klinični pomen. Debelost veča tveganje za vensko tromboembolijo, ki predstavlja eno izmed kontraindikacij za uporabo HNZ. Povečano je tveganje za kardiovaskularne zaplete in nekatere malignome - rak endometrija. Pri debelih ženskah je priporočljivo začeti HNZ z nizko dozo v obliki transdermalnega estradiola. Transdermalna estrogenska terapija je povezana z manjšim vplivom na hemostazo in koagulacijske faktorje v primerjavi z oralnimi estrogeni. Pri ženskah z intaktnim uterusom za zaščito endometrija dodajamo tudi progestagene, mikronizirani progesteron ali didrogesteron oziroma intrauterini sistem z levonorgestrelom.

Z vidika obravnave pri ginekologu bi bila smiselna kratka informacija o specifičnih farmakoloških terapijah, kot je npr. metformin ali zdravljenje z GLP-1 ter GLP-1 + GIP agonisti.

Metformin zavira jetrno glukoneogenezo preko aktivacije AMPK (AMP-aktivirane proteinske kinaze), kar zmanjša sproščanje glukoze v obtok. Poleg tega izboljša periferno občutljivost na inzulin z ugodnim vplivom na celični energetski metabolizem, transport glukoze in uporabo maščobnih kislin.

Zdravljenje z agonisti GLP-1 receptorjev izboljšuje glikemično kontrolo, saj povečajo inzulinsko sekrecijo, zavirajo izločanje glukagona, upočasnijo praznjenje želodca in zmanjšujejo apetit, kar vodi v izgubo telesne mase in zmanjšanje inzulinske rezistence. Kombinirani agonisti GLP-1 in GIP receptorjev delujejo sinergistično: poleg učinkov GLP-1 dodatno povečajo občutljivost β -celic na glukozo in še izraziteje zmanjšujejo telesno maso ter izboljšujejo presnovni profil. Tako obe skupini zdravil pomembno prispevata k preprečevanju napredovanja inzulinske rezistence in zdravljenju presnovnega sindroma. Obravnava za tako zdravljenje se izvaja pri družinskih zdravnikih ali drugih specialistih. Tudi v Sloveniji je na voljo sodobna inkretinska terapija z indikacijo za zdravljenje debelosti.

Seveda pa vsaki ženski priporočimo skrb za zdrav življenjski slog z združitvijo pravilne prehrane s telesno aktivnostjo, prilagojene potrebam menopavzega prehoda in postmenopavze.

Zaključek:

Obdobje prehoda v menopavzo je značilno za fiziološki pojav zmanjšane občutljivosti na inzulin. Naraščajoča IR zaradi spremenjega hormonskega stanja je ključni dejavnik za nastanek PS. PS veča tveganje za nastanek SB2 in SŽB. HNZ s prilagoditvijo življenjskega sloga ščiti pred perimenopavznimi spremembami telesne sestave pri ženskah z normalno telesno težo in klimakteričnimi simptomi. Samo spremembe življenjskega sloga in/ali uporaba HNZ niso dovolj za obvladovanje žensk s prekomerno hranjenostjo ali debelostjo. Potrebna so dodatne specifične terapije, usmerjene na zmanjševanje telesne mase. S tem se izboljša občutljivost na inzulin, kar ugodno vpliva na preprečevanje ostalih presnovnih zapletov.

Skupna skrb ginekologa, družinskega zdravnika, ostalih specialistov ter aktivna vključitev v CKZ tako lahko doprinese k izboljšanju ne samo tipičnih klimakteričnih težav temveč tudi presnovnega zdravja posameznic.

Literatura:

1. Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(2):12.
2. Haverinen E, Paalanen L, Palmieri L, Padron-Monedero A, Noguer-Zambrano I, Sarmiento Suárez R, Tolonen H; Joint Action on Health Information (InfAct). Comparison of metabolic syndrome prevalence using four different definitions - a population-based study in Finland. *Arch Public Health.* 2021 Dec 23;79(1):231.
3. World Health Organization. Noncommunicable Diseases; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021; Available online:
4. https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1 (accessed on 1 December 2021).
5. 2. Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C., Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120, 1640–1645.
6. Christakis MK, Hasan H, De Souza LR, Shirreff L: The effect of menopause on Metabolic syndrome: cross-sectional results from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2020, 27: 999 -1009.
7. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol.* 2021 Sep;191(9):1490–1498.
8. Genazzani AD, Petrillo T, Semprini E, Aio C, Foschi M, Ambrosetti F, Sponzilli A, Ricciardiello F, Battipaglia C. Metabolic syndrome, insulin resistance and menopause: the changes in body structure and the therapeutic approach. *GREM Gynecol Reprod Endocrinol Metab.* 2024;4(2-3):86-91.

Hormonsko nadomestno zdravljenje: dileme preteklosti, izzivi sedanjosti

Hormone Replacement Therapy: Dilemmas of the Past, Challenges of the Present

Andrej Cokan, Maja Pakiž

Povzetek: Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je eno najbolj učinkovitih, a tudi kontroverznih področij menopavzalne medicine. Zgodovina HNZ je zaznamovana z vzponi in padci: po začetnem navdušenju zaradi lajšanja simptomov in preventivnih učinkov, je študija WHI leta 2002 pokazala povečano tveganje za srčno-žilne dogodke, možgansko kap, vensko tromboembolijo in raka dojke, kar je povzročilo dramatičen upad predpisovanja. Kasnejše analize so pokazale, da koristi in tveganja močno zavisijo od starosti ob začetku zdravljenja in časa od menopavze – koncept »okna priložnosti«. Pri ženskah <60 let ali <10 let po menopavzi HNZ učinkovito lajša vazomotorne simptome, preprečuje osteoporozo in izboljšuje kakovost življenja, ob minimalnem absolutnem tveganju. Današnji izzivi vključujejo individualizacijo zdravljenja, izbiro ustrezne formulacije in poti aplikacije ter prilagoditev trajanja glede na simptome in dejavnike tveganja. HNZ ostaja učinkovito orodje, če se uporablja pri pravih bolnicah ob pravem času in na pravi način.

Ključne besede: hormonsko nadomestno zdravljenje, menopavza, varnost in učinkovitost

Key words: hormone replacement therapy, menopause, safety, efficiency

Uvod

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je eno najpomembnejših, a tudi nekoliko kontroverznih področij menopavzalne medicine. Njegova zgodovina se je začela v šestdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bilo menopavzo mogoče prvič razumeti kot stanje hormonskega pomanjkanja, ki ga je mogoče »popraviti«. Tedaj je v ospredje prihajal koncept iz Wilsonove knjige *Feminine forever*, da lahko estrogeni ženskam omogočijo, da ohranijo mladost, vitalnost in zdravje tudi po menopavzi. Sledila so desetletja, v katerih je uporaba HNZ strmo naraščala, ob tem pa so se kopičila tudi prva opozorila o morebitnih tveganjih, denimo večjem pojavu raka endometrija pri uporabi estrogenov v monoterapiji ali pa raka dojke. Kombinacija z gestageni je kmalu omogočila ponovno širitev uporabe, ki je v devetdesetih letih dosegla vrh.

Prelomno obdobje se je začelo z objavo rezultatov velikih randomiziranih raziskav, najprej študije HERS leta 1998, nato pa predvsem raziskave Women's Health Initiative (WHI), leta 2002. Medijski odmev prvih rezultatov WHI je bil dramatičen: HNZ je bilo predstavljeno kot zdravljenje, pri katerem tveganja presegajo koristi. Sledil je strm upad predpisovanja, mnoge bolnice so terapijo opustile, zdravniki pa so postali previdni ali celo zadržani.

V naslednjih letih so dodatne analize WHI in nove študije pokazale pomembno razliko: učinki HNZ so bistveno odvisni od starosti ob začetku zdravljenja in od časovne oddaljenosti od menopavze. Pojavila se je tako imenovana hipoteza »okna priložnosti« (angl. *window of opportunity*), ki poudarja, da lahko zgodnja uvedba HNZ pri mlajših ženskah (<60 let oziroma <10 let po menopavzi) prinese koristi, vključno z zaščito pred srčno-žilnimi boleznimi, ob minimalnem povečanju tveganja.

Kljub novim dokazom se je negativna percepcija v javnosti in deloma tudi med zdravniki ohranila. Danes se zato srečujemo z dvojnimi izzivi: po eni strani moramo kritično ovrednotiti pretekle zmote in pretirane generalizacije, po drugi pa jasno opredeliti mesto HNZ v sodobni medicini. Namen tega

prispevka je zato osvetliti dileme preteklosti, predstaviti današnje izzive in nakazati možne poti v prihodnost hormonskega nadomestnega zdravljenja.

Prelomne raziskave

Pred letom 1998 so opazovalne raziskave, kot je bila *Nurses' Health Study*, kazale, da HNZ zmanjša tveganje za srčno-žilne bolezni in umrljivost. To je ustvarilo prepričanje, da ima HNZ poleg lajšanja klimakteričnih simptomov tudi pomembno preventivno vlogo.

Prvi resni izziv tej paradigmi je prinesla študija HERS, ki je vključevala 2.763 žensk po menopavzi s koronarno boleznijo. Uporaba kombinacije konjugiranih estrogenov in medroksiprogesterona ni zmanjšala srčno-žilnih dogodkov, v prvem letu pa je bilo teh celo več kot v placebo skupini. HERS je tako omajala domnevo o zaščitni vlogi HNZ pri sekundarni preventivi.

Raziskave WHI so temeljito preučevale učinke HNZ pri postmenopavzalnih ženskah. V dveh randomiziranih, kontroliranih študijah je sodelovalo skupno več kot 27.000 žensk, starih med 50 in 79 let, s povprečno starostjo približno 63 let. Preučevali so kombinirano terapijo estrogen–progestin pri ženskah z ohranjeno maternico ter estrogensko monoterapijo pri ženskah po histerektomiji. Rezultati so pokazali kompleksno sliko koristi in tveganj: kombinirana terapija je bila povezana s povečanim tveganjem za koronarno bolezen srca, možgansko kap, vensko tromboembolijo in invazivni rak dojke, hkrati pa z zmanjšanim tveganjem za kolorektalni rak in osteoporotične zlome kolka. Pri monoterapiji z estrogenom je bilo tveganje za možgansko kap povečano, za zlome kolka pa zmanjšano, medtem ko ni bilo pomembnega vpliva na koronarno bolezen. Dolgoročno spremljanje je pokazalo, da se večina tveganj in koristi po prenehanju terapije zmanjša, vendar je povečano tveganje za raka dojke pri kombinirani terapiji vztrajalo tudi po koncu intervencijske faze. Skupni zaključek WHI raziskav je bil, da hormonska terapija ni primerna za primarno preprečevanje kroničnih bolezni, vendar lahko ostane ustrezna za obvladovanje menopavzalnih simptomov pri skrbno izbranih ženskah.

Kasnejše meta-analize so potrdile, da je bilo tveganje najbolj izrazito pri starejših ženskah, katerih povprečna starost vključenih raziskav je bila nad 60 let. Te analize so pokazale, da so lahko ženske z izrazitimi menopavzalnimi simptomi uporabljale kratkotrajno, nizkodozno HNZ za lajšanje simptomov z majhnim absolutnim tveganjem za škodljive učinke, kadar niso imele specifičnih kontraindikacij. Hkrati pa so ugotovitve potrdile, da zdravljenje ni bilo primerno za ženske z večjim tveganjem za kardiovaskularne bolezni, vensko tromboembolijo ali nekatere vrste raka, zlasti raka dojke. Analize so prav tako pokazale, da je bila uporaba estrogena brez progestina pri ženskah z maternico povezana z dokazanim povečanjem tveganja za raka endometrija. Nadalje so zaključile, da HNZ ni bila primerna za primarno ali sekundarno preprečevanje kardiovaskularnih bolezni, demence ali poslabšanja kognitivne funkcije, za preprečevanje osteoporoze pa se je priporočala le pri ženskah z visokim tveganjem, kadar druge, ne-estrogenske terapije niso bile ustrezne. Podatki o dolgoročni uporabi HNZ pri perimenopavzalnih ženskah ali ženskah, mlajših od 50 let, so bili omejeni, vendar so nakazovali, da je bilo absolutno tveganje pri mlajših menopavzalnih ženskah razmeroma nizko.

Objava rezultatov WHI je povzročila dramatičen upad predpisovanja HNZ po vsem svetu. Podatki iz ZDA (NHANES) kažejo, da je uporaba padla iz 27 % leta 1999 na manj kot 5 % v letu 2020, kar je imelo poleg kliničnih tudi ekonomske posledice.

Današnji izzivi hormonskega nadomestnega zdravljenja

Dvajset let po objavi prvih rezultatov WHI se HNZ ponovno uveljavlja kot pomembna možnost pri zdravljenju menopavzalnih simptomov. Kljub številnim novim dokazom pa je njegova uporaba v vsakodnevni praksi še vedno zaznamovana z dilemami, previdnostjo in pogosto tudi napačnimi interpretacijami podatkov. Današnji izzivi se zato nanašajo predvsem na pravilno razumevanje dokazov, premagovanje negativne percepcije ter individualizacijo zdravljenja.

Zaradi negativne percepcije HNZ po objavi raziskav WHI se je vzporedno močno razvil trg alternativnih pripravkov za lajšanje perimenopavzalnih težav, pogosto podprt z vplivno, a strokovno sporno literaturo in intenzivno promocijo na družbenih omrežjih. Med njimi so posebej izpostavljeni tako imenovani bioidentični hormoni. Izraz se nanaša na molekule, ki so kemično identične endogenim spolnim hormonom (npr. 17- β -estradiol, progesteron), v praksi pa se izraz večinoma uporablja za sestavljene (angl. compound), večhormonske pripravke (estradiol, estriol, progesteron, testosteron, DHEA, ipd.).

Njihova uporaba je v zadnjih letih izrazito narasla; ocene kažejo 26–33 milijonov receptov letno in letno prodajo 1,3–1,6 milijard USD. Kljub priljubljenosti ne obstajajo robustne randomizirane študije, ki bi potrdile varnost ali učinkovitost v primerjavi z odobrenimi HNZ pripravki, zato strokovna združenja odsvetujejo njihovo rutinsko uporabo. Poročila laboratorijskih analiz so pokazala veliko variabilnost vsebine in potence, nepričakovane farmakokinetične profile (posebej pri kombiniranih formulacijah) ter pomanjkljivo označevanje in nadzor kakovosti. Epidemiološki podatki so nakazali tudi sočasno povečanje uporabe teh pripravkov in incidence raka endometrija po letu 2002, kar predstavlja opozorilni signal, čeprav vzročna povezava ni bila dokončno dokazana.

Mlajše ženske in tveganja HNZ

Pomembno je poudariti, da večina žensk poišče pomoč zaradi menopavznih simptomov v poznih 40. in 50. letih, medtem ko so bile udeleženke raziskav WHI v povprečju precej starejše. Zato so bile absolutne ocene tveganja, izračunane na podlagi podatkov iz WHI, za mlajše ženske pogosto precenjene. Analize podatkov za starostno skupino 50–59 let so pokazale ugodnejši profil tveganja in koristi v primerjavi s starejšimi ženskami.

Pri kombinirani terapiji estrogen–progestin se je v petih letih uporabe pojavilo le nekaj dodatnih primerov koronarnih dogodkov, raka dojke, možganske kapi in pljučne embolije na 1000 žensk, hkrati pa se je zmanjšalo tveganje za kolorektalni rak, zlome kolka in celo celokupno umrljivost. Pri estrogenski monoterapiji je bila slika še ugodnejša: beležili so manj primerov koronarne bolezni srca, raka dojke, možganske kapi in celo manj smrti vseh vzrokov, čeprav je bilo tveganje za pljučno embolijo nekoliko večje.

Glavni razlog za razliko v absolutnem tveganju med mlajšimi in starejšimi ženskami je nižja izhodiščna pojavnost srčno-žilnih bolezni, venske tromboembolije in raka dojke pri mlajši populaciji. To potrjuje, da je starost ob začetku zdravljenja eden ključnih dejavnikov pri odločanju za uvedbo HNZ, in dodatno podpira koncept »okna priložnosti«.

Kdo je primeren kandidat za HNZ?

Trenutne smernice in podatki podpirajo uvedbo HNZ pri simptomatskih ženskah, mlajših od 60 let ali <10 let po menopavzi, brez kontraindikacij. Te ženske imajo najugodnejše razmerje med koristmi in tveganji: dokazano lajšanje vazomotornih simptomov, preprečevanje izgube kostne mase in osteoporotičnih zlomov, izboljšanje kakovosti življenja. Podatki kažejo, da je pri tej skupini absolutno povečanje srčno-žilnih dogodkov in raka dojke minimalno (npr. pri kombinirani terapiji 2–3 dodatni primeri koronarne bolezni, 3 dodatni primeri raka dojke na 1000 žensk/5 let), medtem ko je smrtnost vseh vzrokov celo nižja.

Pri katerih skupinah je HNZ kontraindiciran ali odsvetovan?

- Ženske z aktivnim ali prebolelim hormonsko odvisno malignomom (potreben je natančen posvet, uvedba je odvisna od vrste malignoma).
- Aktivna ali predhodna venska tromembolija, možganska kap ali znana trombofilija.
- Napredovala jetrna bolezen, nenadzorovana hipertenzija.
- Ženske >60 let ali >10 let po menopavzi – pri njih so tveganja večja (npr. višja incidenca arterijske hipertenzije, možganske kapi, demence), koristi pa manj izrazite.

Ključni izzivi v praksi

- Individualizacija: izbira prave pacientke, pravega preparata (npr. transdermalni estrogen zmanjšuje tveganje za VTE v primerjavi z oralnim; izbira pravega progestina).
- Trajanje zdravljenja: zdravljenje naj bo individualizirano, odločitev o zdravljenju pa se vsaj enkrat letno ponovno oceni glede na simptome, anamnezo in želje bolnice. Starost sama po sebi ni razlog za prekinitev zdravljenja. Pri ženskah, ki začnejo zdravljenje <10 let po menopavzi, je daljša uporaba lahko primerna pri trdovratnih simptomih ali za preprečevanje osteoporoze. Pri kombinirani terapiji tveganje za raka dojke narašča z dolžino trajanja, zato je potrebno ustrezno svetovanje. Pri starejših bolnicah se priporoča transdermalni estrogen in nižji odmerki. Ob prekinitvi se simptomi lahko povrnejo, hkrati pa se pospeši izguba kostne mase; pri izoliranem genitourinarnem sindromu je primerna lokalna terapija.
- Komunikacija: pomembno je razložiti bolnicam, da je pri mlajših, zdravih ženskah absolutno tveganje zelo nizko, kar omogoča informirano odločanje.
- Neenakosti v dostopu: številne ženske, ki bi imele koristi, do HNZ še vedno ne pridejo zaradi strahu bolnic in neodločnosti zdravnikov, kar ostaja pomemben izziv sodobne prakse.

Zaključek

Zgodovina HNZ je zaznamovana z izrazitimi vzponi in padci. Najprej je šlo za učinkovito terapijo, ki je ženskam hitro in vidno lajšala menopavzalne simptome, a so se zaradi nepoznavanja stranskih učinkov pojavile resne omejitve. Dodajanje gestagenov je omogočilo ponovno širšo uporabo, ki pa se je nenadoma prekinila po objavi raziskave WHI. Posledice te napačno interpretirane raziskave so bile dramatične – številne simptomatske ženske so ostale brez učinkovite terapije, uporaba HNZ pa je globalno upadla na neupravičeno nizke ravni.

V zadnjih dveh desetletjih se je pokazalo, da sta starost in čas od menopavze ključna dejavnika pri razmerju med koristmi in tveganji. Pri ženskah, mlajših od 60 let ali <10 let po menopavzi, HNZ učinkovito lajša simptome, preprečuje osteoporozo in izboljšuje kakovost življenja, ob nizkem absolutnem tveganju.

Današnji izzivi vključujejo individualizacijo zdravljenja, izbiro ustrezne formulacije in poti aplikacije ter prilagoditev trajanja glede na simptome in dejavnike tveganja. Prihodnost HNZ je v personalizirani medicini, ki bo temeljila na natančnejši oceni individualnega tveganja in multidisciplinarnem pristopu. HNZ ostaja učinkovito orodje, če ga uporabljamo pri pravih bolnicah, ob pravem času in na pravilen način.

Literatura:

1. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(3):321-33.
3. Žegura Andrić B. Hormonsko nadomestno zdravljenje po menopavzi in srčno-žilne bolezni. 2009.
4. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*. 1991;325(11):756-62.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(14):1701-12.
6. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1): Cd004143.
7. Pinkerton JV, Constantine GD. Compounded non-FDA-approved menopausal hormone therapy prescriptions have increased: results of a pharmacy survey. *Menopause*. 2016;23(4):359-67.
8. Stuenkel CA, Manson JE. Compounded Bioidentical Hormone Therapy: The National Academies Weigh In. *JAMA Intern Med*. 2021;181(3):370-1.
9. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(2):237-43.
10. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
11. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610.

Varnost hormonske nadomestne terapije pri bolnicah po zdravljenju raka dojk: pregled dokazov Safety of Hormone Replacement Therapy in Breast Cancer Survivors: A Review of Current Evidence

Simona Borštnar

Povzetek: Z napredkom zdravljenja raka dojk se podaljšuje preživetje bolnic, hkrati pa narašča pomen dolgoročnih neželenih učinkov, med katerimi so simptomi prezgodnje menopavze. Sistemska hormonska nadomestna terapija (HNZ) je sicer učinkovita pri lajšanju teh težav, vendar je pri bolnicah z anamnezo raka dojk večinoma kontraindicirana. Randomizirane raziskave in metaanalize so pokazale, da HNZ poveča tveganje za ponovitev bolezni, zlasti pri hormonsko odvisnih tumorjih. Pri trojno negativnem raku dojk pa ostajajo podatki nezadostni, zato je potrebna previdnost. Kot varnejše alternative se uveljavljajo nefarmakološke in farmakološke nehormonske metode, vključno z antagonisti receptorjev za nevrokinin-1 in -3, ki učinkovito zmanjšujejo vazomotorne simptome. Lokalna estrogenska terapija, namenjena zdravljenju urogenitalnih težav, se je v novejših raziskavah pokazala kot varna, saj je celo povezana z izboljšanim preživetjem.

Uporaba sistemske HNZ pri bolnicah po zdravljenju raka dojk ni priporočljiva, vazomotorne simptome lahko varno zmanjšamo z uporabo antagonista receptorjev za nevrokinin-1 in -3, simptome suhe nožnice pa z uporabo lokalne estrogenske terapije.

Ključne besede: rak dojk, hormonska nadomestna terapija, menopavzalni simptomi, ponovitev bolezni, lokalna estrogenska terapija

Key words: breast cancer, hormonal replacement therapy, menopausal symptoms, disease recurrence, local estrogen therapy

Uvod

Izboljšanje zdravljenja bolnic z rakom dojk (RD) je privedlo do boljšega preživetja, zato je treba več pozornosti nameniti dolgoročnim neželenim učinkom, povezanim z zdravljenjem. Bolnice z RD pogosto poročajo o simptomih prezgodnje menopavze, ki jo povzročata tako kemoterapija kot hormonsko zdravljenje, kamor spadajo zaviranje delovanja jajčnikov z agonisti gonadotropin sproščujočih hormonov, tamoksifen in zaviralci aromataze. Pomanjkanje estrogena povzroči genitourinarni sindrom, vročinske oblike, povečanje telesne mase, nespečnost, utrujenost, zgodnji pojav osteoporoze, depresijo in mišično-skeletne motnje.

Dokazi kažejo, da lahko ti neželeni učinki, poleg vpliva na kakovost življenja, vodijo do pogostejše zgodnje prekinitve dopolnilnega hormonskega zdravljenja in posledično slabše prognoze (1).

Seveda se sama po sebi ponuja rešitev za učinkovito zmanjšanje simptomov prezgodnje menopavze, povezane s pomanjkanjem estrogena, to je sistemska hormonska nadomestna terapija (HNZ). Če je to bolj ali manj sprejemljiva metoda pri zdravih ženskah, pa večinoma ni primerna za bolnice, ki se ali so se zdravile zaradi raka dojk.

Pri zdravih ženskah ostaja vpliv HNZ na tveganje za razvoj raka dojk ne popolnoma razjasnjen, saj so ugotovitve opazovalnih in randomiziranih raziskav neskladne. Nedavno so Chlebowsky in sodelavci poročali, da je bila po medianem spremljanju 20 let uporaba samega konjugiranega konjskega estrogena v primerjavi s placebom povezana s statistično značilno nižjo incidenco in umrljivostjo zaradi raka dojk pri

skoraj 20.000 ženskah. Nasprotno pa je dodatek medroksiprogesteron acetata znatno povečal incidenco in umrljivost zaradi raka dojk (2).

Ocenjevanje učinkovitosti SHNZ po zdravljenju RD v smislu ponovitve bolezni je še bolj zapleteno in v zvezi s tem ni dokončnih podatkov. Kljub temu mednarodne smernice navajajo, da je predpisovanje HNZ v kateri koli formulaciji relativno kontraindicirano pri ženskah s predhodno anamnezo hormonsko odvisnega RD.

Trenutno se zato ženskam z anamnezo RD odsvetuje uporaba sistemskega HNZ iz dveh razlogov. Prvi razlog je strah pred povečanim tveganjem za ponovitev bolezni, drug razlog pa nekonsistentni podatki o tveganju za pojavnost raka dojk pri zdravih ženskah, ki so prejemale HNZ. Dokazi so omejeni in nasprotujoči, poleg tega pa obstajajo tudi druge razpoložljive in učinkovite terapevtske alternative (npr. farmakološke nehormonske strategije, nefarmakološke strategije, komplementarni in alternativni pristopi) za obvladovanje znakov in simptomov, povezanih s prezgodnjo menopavzo, ki jo povzroča kemoterapija in hormonsko zdravljenje raka, o katerih je treba razpravljati in jih predlagati bolnicam, da bi izbrale najprimernejši pristop, ne da bi to vplivalo na izide bolezni (3).

Raziskave sistemskega nadomestnega hormonskega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojk

Narejene so bile štiri randomizirane klinične raziskave, ki so poskušale odgovoriti na vprašanje, ali HNZ vpliva na izhode bolezni bolnic z RD. Raziskave so prikazane v Tabeli 1.

Tabela 1. Osnovne značilnosti in rezultati randomiziranih raziskav s sistemskim nadomestnim hormonskim zdravljenjem pri raku dojk

Prvi avtor (ime raziskave)	n	HR+ n, (%)	Vrsta NHZ	Mediana spremljanja, meseci	RT (95% interval zaupanja)	p
Vassilopoulou-Sellin	77	0	Zdravljenje s konjugiranim estrogenom	71	0,52 (0,09-2,86)	0,44
Holmberg (HABITS)	442	261 (59)	Neprekinjeno kombinirano ali sekvenčni estradiol hemihidrat in noretisteron	48	2,40 (1,30-4,20)	0,003
Kenemans (LIBERATE)	3098	2185 (71)	Tibolon	36	1,40 (1,14-1,70)	0,0009
Fahlen (STOCKHOLM)	378	216 (57)	Ciklični estradiol/medroksiprogesteron ali samo estradiol	120	1,30 (1,12-1,91)	0,18

HR=hormonski receptorji; HNZ =nadomestno hormonsko zdravljenje; RT=Razmerje tveganja za ponovitev raka dojke pri sistemskem hormonskem nadomestnem zdravljenju v primerjavi z nehormonskim nadomestnim zdravljenjem.

V dveh švedskih raziskavah so kot eksperimentalno skupino uporabili samo estrogen (raziskava HABITS) ali kombinacijo estrogena in progestagena (raziskava STOCKHOLM) (4,5). Čeprav sta imeli populaciji teh raziskav različne značilnosti, kot sta nekoliko večji delež bolnic s pozitivnimi bezgavkami v preskušanju HABITS (20 % v primerjavi z 18 %) in večji delež uporabnic tamoksifena v preskušanju v raziskavi STOCKHOLM (52 % v primerjavi z 21 %), sta obe študiji pokazali povečano tveganje za ponovitev raka dojke. Omeniti velja, da je lahko primerjalno večje in pomembno povečano tveganje za ponovitev, ugotovljeno v raziskavi HABITS, ki je vodilo do zgodnejše prekinitve vključevanja v študijo, povezano z večjo izpostavljenostjo progestagenu v primerjavi z raziskavo STOCKHOLM (4,5).

Raziskava LIBERATE se je razlikovala od drugih raziskav, ker so bolnice v eksperimentalni skupini zdravili s tibolonom, spojino brez estrogenega učinka na tkivo dojke in endometrija. Kljub temu je bila tudi ta študija predčasno ustavljena, ker so opazili povečano tveganje za ponovitev RD (6).

Breme vazomotornih simptomov je sicer večje pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji v tumorju (HR+) zaradi dodatnega vpliva hormonske terapije, vendar je zelo pomembno tudi pri bolnicah z RD z negativnimi HR. Raziskava Vassilopoulou-Sellin-ove in sodelavcev je bila edina, ki je vključevala izključno RD z negativnimi HR. Ni pokazala škodljivega učinka HNZ na tveganje za ponovitev RD, vendar velikost vzorca ni bila dovolj velika, da bi zaznala razliko v preživetju brez napredovanja bolezni (DFS) med obema študijskima skupinama (7).

V metaanalizi teh štirih randomiziranih raziskav se je pokazalo, da je uporaba HNZ povezana s pomembno povečanim tveganjem za ponovitev RD (razmerje tveganj (RT) 1,46; 95 % interval zaupanja (IZ) 1,12–1,91; $p = 0,006$). Pri analizi podskupin glede na status HR se je povečano tveganje za ponovitev RD pri uporabi HNZ izkazalo za statistično značilno le pri bolnicah s HR+ tumorji (RT 1,80; 95 % IZ 1,15–2,82; $p = 0,010$) (8). Pomembno je, da je bila heterogenost med študijami majhna ($p = 0,203$) in da ni bilo ugotovljene pristranskosti ($p = 0,959$). Odsvetovanje HNZ pri bolnicah s HR+ tumorji, je glede na navedene podatke nujno in nedvoumno.

Nedavni predklinični podatki pa so izpostavili možnost, da lahko tako estrogen kot progesteron zaobideta odsotnost HR pri trojno negativnem raku dojke z aktivacijo drugih alternativnih poti, ki spodbujajo rast tumorja (9). Ob upoštevanju te biološke utemeljitve, pa tudi rezultatov metaanalize v celotni populaciji ne glede na status hormonskih receptorjev, ter glede na pomanjkanje dokazov, ki bi nedvoumno dokazovali neškodljivost HNZ pri bolnicah z RD z negativnimi hormonskimi receptorji, moramo biti tudi v tej podskupini bolnic previdni.

Učinkovito lajšanje vazomotornih simptomov z antagonistami nevrokininskih receptorjev 1 in 3

Med bolnicami z zgodnjim RD, ki se zdravijo s hormonsko terapijo (tamoksifen ali zaviralci aromataze), so vazomotorni simptomi (VMS) pogosti, pojavljajo se pri do 90 % te populacije in so pogosto hudi. V multicentrični, s placebom nadzorovani raziskavi faze 3 OASIS 4, v katero so bile vključene bolnice, ki so prejemale dopolnilno hormonsko terapijo za HR+ RD, so ocenili varnost in učinkovitost elinzanetanta, ki je antagonist receptorjev nevrokinina-1 in-3. Elinzanetant je v primerjavi s placebom privedel do bistveno nižje dnevne pogostosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov, večjega zmanjšanja

motenj spanja in večjega izboljšanja kakovosti življenja, povezane z menopavzo (10). Rezultati raziskave vsekakor podpirajo uporabo elinzanetanta kot obetavno novo zdravljenje za bolnice z RD z nadležnimi VMS med prejetjem hormonske terapije. Zdravilo zaenkrat še ni registrirano.

Uporaba lokalne estrogenske terapije pri bolnicah z rakom dojke je varna

Uporaba lokalne estrogenske terapije je vrsto let veljala za sporno pri bolnicah z RD. Retrospektivna kohortna študija iz severno ameriškega registra SEER-MHOS (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) in Medicare Health Outcomes Survey (MHOS)) je vključila 18.620 bolnic z RD, starih 65 let ali več, pri katerih je bil rak diagnosticiran med letoma 2010 in 2017. Primerjali so bolnice z RD, ki so uporabljale lokalni vaginalni estrogen (n=800), s tistimi, ki ga niso uporabljale (n=17.820). Namen je bil oceniti, ali je izpostavljenost lokalnemu vaginalnemu estrogenu povezana z razliko v celokupnem preživetju kot primarnim izidom. Specifično preživetje RD je bilo analizirano kot sekundarni izid. Pri bolnicah z RD, ki so uporabljale vaginalni estrogen, se je v primerjavi s tistimi, ki ga niso uporabljale, statistično značilno povečalo celokupno preživetje (RT=0,56, $p<0,0001$) kot tudi preživetje, specifično za raka dojke (RT=0,53, $p=0,014$). Med tistimi, ki so uporabljale vaginalni estrogen, se je celokupno preživetje statistično značilno povečalo pri tistih, ki so ga uporabljale več kot 7 let, v primerjavi s tistimi, ki so ga uporabljale manj kot 7 let (RT=0,01, $p<0,0001$). Analiza podskupin, omejena na bolnice s HR+ RD, je prav tako pokazala statistično značilno povečanje celokupnega preživetja pri tistih, ki so uporabljale vaginalni estrogen, v primerjavi s tistimi, ki ga niso (RT=0,62, $p=0,0007$), in neznačilno povečanje preživetja, specifičnega za RD (RT=0,62, $p=0,08$). Zaključili so, da je uporaba vaginalnega estrogena v tej kohorti bolnic z RD pokazala izboljšane rezultate preživetja (11).

Ta raziskava je pomemben prispevek pri spremembi paradigme o uporabi lokalne estrogenske terapije. Ta ne le, da ni povezana s povečanim tveganjem za celokupno ali specifično preživetje pri RD, ampak celo izboljšuje dolgoročne izhode bolezni, kar ima zagotovo pomembne klinične posledice.

Zaključek

Uporaba NHT pri bolnicah z RD ni priporočljiva, saj dokazano poslabša izhode bolezni pri bolnicah s HR+ raki in ni dokazano varna pri bolnicah s HR-raki. VMS lahko varno zmanjšamo z uporabo antagonist receptorjev za nevrokinin-1 in -3, simptome suhe nožnice pa z uporabo lokalne estrogenske terapije.

Literatura:

1. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinignon V, Bardet A, Menvielle G, Dumas A, Pinto S, Dauchy S, Fasse L, Cottu PH, Lerebours F, Coutant C, Lesur A, Tredan O, Soulie P, Vanlemmens L, Jouannaud C, Levy C, Everhard S, Arveux P, Martin AL, Dima A, Lin NU, Partridge AH, Delaloge S, Michiels S, André F, Vaz-Luis I. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;38(24):2762-2772.
2. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, Barrington W, Kuller LH, Simon MS, Lane D, Johnson KC, Rohan TE, Gass MLS, Cauley JA, Paskett ED, Sattari M, Prentice RL. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369-380.

3. Francoi MA, Agostinetti E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz-Luis I, Partridge AH, Lambertini M. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):e303-e313.
4. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Apr 2;100(7):475-82.
5. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10-year follow-up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):52-9.
6. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):135-46.
7. Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, Smith TL, Theriault RL. Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma: results of a 5-year, prospective study. *Cancer*. 2002 Nov 1;95(9):1817-26.
8. Poggio, F., Del Mastro, L., Bruzzzone, M. *et al*. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*.. 2022; 91, 269–275.
9. van Barele M, Heemskerk-Gerritsen BAM, Louwers YV et al (2021) Estrogens and progestogens in triple negative breast cancer: do they harm? *Cancers* 13:2506.
10. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, Haseli-Mashhadi N, Block M, Caetano C, Francuski M, Haberland C, Laapas K, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Aug 21;393(8):753-763.
11. Mitchel O, Hsu P, Erdreich J. Use of local estrogen therapy among breast cancer patients in SEER-MHOS database. *J Clin Oncol*. 2025.43.16_suppl.578

Nefarmakološki ukrepi pri zdravljenju vulvo-vaginalne atrofije

Non-pharmacological interventions in the management of vulvovaginal atrophy

Nina Kovačević, Sebastjan Merlo

Povzetek: Genitourinarni sindrom v menopavzi (GSM) je pogost zaplet pri ženskah z ginekološkimi raki, saj onkološko zdravljenje pogosto vodi v iatrogeno povzročeno menopavzo in hipoestrogenizem. To stanje povzroča anatomske in funkcionalne spremembe v nožnici, vulvi, sečilih in medeničnem dnu, ki se s časom ne izboljšajo. Najpogosteje se kažejo kot vaginalna suhost, disparevnija, krvavitve, srbenje ter motnje spolne funkcije in libida, manj pogosto pa kot urinarni simptomi. Ti vplivajo na kakovost življenja, okrevanje in spolno zdravje bolnic. Zdravljenje je odvisno od resnosti simptomov. Hormonska nadomestna terapija je zlati standard, vendar pri bolnicah z estrogensko odvisnimi raki ostajajo v ospredju nefarmakološki ukrepi. Ti vključujejo spremembe življenjskega sloga, redno spolno aktivnost, uporabo lubrikantov in vlažilcev, lasersko terapijo ter vaginalne dilatatorje. Pristop k zdravljenju GSM mora biti celosten, individualiziran in usmerjen v izboljšanje vsakodnevnega počutja ter kakovosti življenja.

Ključne besede: ginekološki raki, genitourinarni sindrom, vulvo-vaginalna atrofija

Key words: gynecological cancers, genitourinary syndrome, vulvovaginal atrophy

Uvod

Ginekološki raki predstavljajo približno 10 % vseh rakavih obolenj pri ženskah, pri čemer je ob postavitvi diagnoze približno 40 % bolnic v premenopavzi. Onkološko zdravljenje je pogosto multimodalno in lahko vključuje kirurški poseg (histerektomijo z obojestransko salpingo-ooforektomijo), sistemsko zdravljenje in obsevanje, kar vodi v iatrogeno povzročeno menopavzo. Nastalo hipoestrogeno stanje lahko povzroči klimakterične simptome ter negativno vpliva na spolnost in kvaliteto življenja.

Genitourinarni sindrom v menopavzi (GSM) je novejši izraz, ki opisuje stanje, prej poznano kot vulvovaginalna atrofija, atrofični vaginitis ali urogenitalna atrofija, ki nastane zaradi pomanjkanja estrogena.

GSM je kronično in progresivno stanje, ki povzroča številne spremembe na vulvi in v vaginalnem predelu, v tkivih medeničnega dna, mehurju in sečnici ter vpliva na spolno funkcijo in libido. Te spremembe nastanejo kot odziv na hipoestrogenizem in se s časom ne izboljšajo.

Simptomi in klinična slika

Hipoestrogenizem, ki nastane zaradi kirurške obojestranske ooforektomije, odpovedi jajčnikov ali obsevanja medeničnega področja, povzroča anatomske in funkcionalne spremembe v genitourinarnih tkivih. V vaginalnem epiteliju prihaja do izgube kolagena in elastina, spremenjena je funkcija gladke mišice, število malih krvnih žil pa se zmanjša, kar vodi v lokalno hipoksijo tkiva. Povečana količina vezivnega tkiva povzroča zmanjšano elastičnost, tanjšanje epitela ter oslabitev vaginalne sluznice.

Najpogostejša klinična manifestacija GSM so **disparevnija** in **vaginalne krvavitve** zaradi suhosti nožnice. Vaginalna suhost prizadene do 93 % žensk, občutek pečenja, srbenja in pruritusa pa do 63 % žensk. Najpogostejša spolna težava sta zmanjšana vaginalna lubrikacija (90 %) in disparevnija (80 %). Manj pogosto se pojavljajo urinarni simptomi, kot sta dizurija (29 %) in inkontinenca (25 %).

Pristop k obravnavi genitourinarnega sindroma v menopavzi

Glavni cilj obravnave GSM je **lajšanje simptomov**. Terapevtski pristop se razlikuje glede na stopnjo izraženosti simptomov. Pri zmernih in hudih simptomih je **farmakološko zdravljenje s hormonsko nadomestno terapijo (HNT)** zlati standard. Kadar so simptomi blagi ali gre za ginekološki rak, ki je estrogensko odvisen, so izbor **nefarmakološke oblike zdravljenja**.

Nefarmakološko zdravljenje

Spremembe življenjskega sloga

Pri konzervativnem pristopu je opustitev kajenja priporočena kot eden od ukrepov pri obravnavi GSM. Kajenje cigaret negativno vpliva na vaginalni epitelij, saj povzroča odsotnost zorenja vaginalnih celic in povečuje vaginalno atrofijo.

Priporoča se redna spolna aktivnost, s partnerjem ali brez, saj pripomore k ohranjanju elastičnosti nožnice, prekrvavitve in vlaženja nožnice ob vznburjenju.

Lubrikanti in vlažilci nožnice

Lubrikanti in vlažilci se priporočajo kot **prva linija zdravljenja** za takojšnje lajšanje nelagodja in bolečine med spolnim odnosom, še posebej pri ženskah s hormonsko odvisnimi raki. Lubrikanti so na vodni, oljni, mineralni, rastlinski ali silikonski osnovi in se ne absorbirajo v vaginalno sluznico. Uporabljajo se pred spolnim odnosom in začasno zmanjšajo trenje vaginalne stene ter lajšajo bolečino in nelagodje med penetracijo in spolnim odnosom. Vlažilci se uporabljajo redno – od vsakodnevne uporabe do 1× na 2–3 dni. Znižujejo vaginalni pH, vlažijo vaginalno sluznico in posnemajo vaginalni izloček z absorpcijo in vezavo na epitelij. Učinek traja več dni. Vlažilci so priporočeni tudi pri ženskah, ki niso spolno aktivne, a imajo simptome vaginalne suhosti.

Na voljo je širok spekter lubrikantov in vlažilcev brez recepta, vendar je treba ženske opozoriti na pomen **ustreznega pH in osmolarnosti**. WHO priporoča osmolarnost ≤ 380 mOsm/kg za preprečevanje poškodb vaginalnega epitela, čeprav večina komercialnih izdelkov to presega – splošno sprejemljiva osmolarnost je do 1200 mOsm/kg. Normalen vaginalni pH pri zdravih ženskah je 3,8–4,5, zato naj bodo izdelki v tem razponu in ne pod pH 3. Izogibati se je treba dodatkom, kot so parabeni, mikrobicidi in glikoli, ki lahko dražijo vaginalno sluznico.

Glavna omejitev uporabe lubrikantov in vlažilcev je, da zagotavljajo le **kratkotrajno simptomatsko olajšanje** in ne odpravljajo vaginalne atrofije. Primerni so za blage do zmerne simptome GSM ter za izboljšanje vsakodnevnega počutja. Ženske je treba dobro poučiti, kateri izdelki so primerni, da se prepreči dodatna poškodba sluznice nožnice.

Laserska terapija

V zadnjih petih letih je laser postal vse bolj priljubljena in inovativna metoda zdravljenja GSM. Gre za minimalno invazivno tehniko, pri kateri laserski impulzi učinkujejo na vaginalno sluznico, povečujejo celičnost in proliferacijo epitela ter spodbujajo neoangiogenezo in neokolagenezo vilamina proprii vaginalne sluznice.

Pri zdravljenju GSM se uporabljata mikroablativni CO₂ laser ali neablativni Erbium:YAG laser. Najpogostejše nastavitve so 30–40 W in 3–10 J/cm² pri Erbium:YAG laserju. Lasersko zdravljenje je splošno varno in učinkovito, hujših neželenih učinkov niso poročali.

Vaginalni dilatatorji

Po kirurškem zdravljenju ali radioterapiji je lahko elastičnost ali dolžina nožnice zmanjšana. V takih primerih so lahko v pomoč vaginalni dilatatorji. V zgodnji fazi preprečujejo oziroma zmanjšujejo nastanek adhezij med vaginalnimi stenami, v kasnejši fazi pa spodbujajo elastozo in zmanjšujejo fibrozo. Uporaba dilatatorjev naj se začne najkasneje 3 mesece po koncu radioterapije, vsaj 2–3× tedensko po 10–15 minut, da se doseže pozitiven učinek na vaginalno stenozo. Ženske je treba ustrezno izobraziti o sproščanju medeničnih mišic ter jim dati jasna navodila o uporabi dilatatorjev.

Zaključek

Anatomske, fiziološke in spolne spremembe po zdravljenju ginekoloških rakov so zelo pogoste ter negativno vplivajo na kakovost življenja in okrevanje po bolezni. Zdravniki se morajo zavedati pogosto podcenjenih simptomov GSM. Obravnava GSM mora biti individualno prilagojena.

Literatura:

1. Shim S, Park KM, Chung YJ, Kim MR. Updates on Therapeutic Alternatives for Genitourinary Syndrome of Menopause: Hormonal and Non-Hormonal Managements. *J Menopausal Med.* 2021;27(1):1-7.
2. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(30):3394-3400.
3. Karamanidis D, Tamiolakis D, Koutsougeras G, et al. Cigarette smoking and the degree of maturation of the vaginal squamous epithelium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2001;28(4):274-276. 2018;25(4):430-435.
4. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2016;19(2):151-161.
5. Mortensen OE, Christensen SE, Løkkegaard E. The evidence behind the use of LASER for genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, urinary incontinence, and lichen sclerosus: A state-of-the-art review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(6):657-692.
6. Charatsi D, Vanakara P, Evaggelopoulos E, et al. Vaginal dilator use to promote sexual wellbeing after radiotherapy in gynecological cancer survivors. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(4):e28705.

Akupunktura kot podporna terapija pri zdravljenju ginekoloških onkoloških bolnic

Acupuncture as supportive therapy in the treatment of gynecologic oncology patients

Ajša Ana Repar Artac

Povzetek: Akupunktura kot del integrativne medicine predstavlja podporno terapijo pri zdravljenju ginekoloških onkoloških bolnic. Vloga akupunkture je predvsem v lajšanju simptomov bolezni in zmanjševanju neželenih učinkov onkološkega zdravljenja. Številne klinične raziskave so pokazale pozitivne učinke pri obvladovanju bolečine, slabosti, bruhanja, utrujenosti, nespečnosti ter vazomotornih simptomov, kot so vročinski oblivi. Poleg tega akupunktura pomembno prispeva k izboljšanju psihološkega počutja z zmanjševanjem anksioznosti in depresivnosti, kar se odraža v višji kakovosti življenja bolnic. Mehanizmi delovanja vključujejo aktivacijo endogenih opioidnih sistemov, modulacijo nevrotransmiterjev, izboljšanje mikrocirkulacije ter imunomodulatorne učinke. Terapija je ob ustrezni izvedbi večinoma varna, čeprav obstajajo absolutne in relativne kontraindikacije, resni zapleti so izjemno redki. Kljub obetavnim rezultatom so zaradi omejene metodološke kakovosti dosedanjih raziskav potrebne nadaljnje, multicentrične in standardizirane klinične študije.

Ključne besede: akupunktura, ginekološka onkologija, dopolnilna terapija, utrujenost, povezana z rakom (CRF), lajšanje bolečine, slabost in bruhanje, integrativna onkologija

Keywords: acupuncture, gynecologic oncology, supportive therapy, cancer-related fatigue (CRF), pain management, nausea and vomiting, integrative oncology

Uvod

Onkološko zdravljenje je povezano s številnimi neželenimi učinki, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnic. V zadnjem času se vse bolj uveljavlja koncept integrativne onkologije, ki združuje konvencionalne medicinske pristope z dopolnilnimi metodami, med katerimi ima akupunktura posebno mesto. Akupunktura je ena najbolj raziskanih dopolnilnih metod in služi kot podpora pri obvladovanju simptomov bolezni, pri zmanjšanju neželenih učinkov zdravljenja, pri izboljšanju psihofizičnega stanja ter kakovosti življenja bolnic. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) akupunkturo priznava kot učinkovito dopolnilno metodo pri obvladovanju številnih simptomov v onkologiji. Tudi ESMO (European Society For Medical Oncology) vključuje akupunkturo v priporočila za lajšanje različnih simptomov ob onkološki terapiji.

Akupunktura je del tradicionalne kitajske medicine, stara je že več kot 2000 let. Po razlagi tradicionalne kitajske medicine v zdravem telesu nemoteno kroži vitalna energija imenovana qi in neravnovesja v pretoku te energije naj bi bila povezana z nastankom bolezni.

Akupunktura (=vbadanje tankih igel v določene akupunkturne točke po telesu) naj bi odpravljala zastoje kroženja vitalne energije qi po telesu in na ta način ponovno vzpostavila ravnovesje ter spodbudila samozdravilne procese.

Akupunkturna terapija običajno traja 20-30 minut in ponavadi se opravi 10-12 ponovitev. Poleg najbolj razširjene metode vbadanja sterilnih igel v akupunkturne točke, obstajajo tudi druge akupunkturne tehnike, ki stimulirajo akupunkturne točke na drugačen način (elektroakupunktura, laserska akupunktura...).

Učinki akupunkture

V zahodni medicini je mehanizem delovanja akupunkturne terapije predmet številnih raziskav, nekateri učinki so podprti z dokazi. To so:

- aktivacija endogenih opioidnih sistemov (endorfini, enkefalini), kar zmanjšuje zaznavanje bolečine,
- izboljšanje mikrocirkulacije,
- modulacija serotoninergičnega in dopaminergičnega sistema, kar izboljšuje, razpoloženje in zmanjšuje anksioznost,
- imunomodulatorni učinki - zmanjšanje proinflammatoryh citokinov,
- uravnavanje hipotalamično-hipofizno-nadledvične osi, kar pozitivno vpliva na stresni odziv.

Klinična uporaba akupunkture v ginekološki onkologiji

Akupunkturna terapija pri onkoloških bolnicah je največkrat indicirana za:

Zdravljenje bolečine

Zdravljenje bolečine je eno izmed najbolj raziskanih učinkov akupunkturne terapije. Akupunktura je učinkovita kot dopolnilna metoda zdravljenja bolečine pred, med in po kirurških posegih in po radioterapiji. Meta-analize kažejo na zmanjšano uporabo opioidov in boljše subjektivne ocene bolečine pri bolnicah, ki so prejemale akupunkturo. Intraoperativno zdravljenje bolečine poleg predoperativnega zdravljenja z akupunkturo se je izkazalo celo za bolj učinkovito kot samo predoperativno zdravljenje.

Lajšanje simptomov slabosti in bruhanja

Randomizirane kontrolirane študije so dokazale učinkovitost akupunkture pri zmanjševanju s kemoterapijo inducirane slabosti in bruhanja. Pomembna razlika je bila predvsem pri pojavnosti slabosti in bruhanja v kasnejšem obdobju po prejetju specifične onkološke terapije in pri trajanju akupunkturne terapije vsaj 5 dni.

Lajšanje simptomov utrujenosti in nespečnosti

Kronična utrujenost (cancer-related fatigue, CRF) je pogost simptom pri onkoloških bolnikih. Akupunktura dokazano zmanjšuje intenzivnost utrujenosti ter izboljšuje kakovost spanja. Meta-analize so pokazale klinično pomembno zmanjšanje pojavnosti CRF tako pri bolnicah z rakom, ki so prejemale onkološko zdravljenje kot tudi pri bolnicah, ki specifične onkološke terapije niso prejemale.

Lajšanje hormonsko pogojenih simptomov

Bolnice z ginekološkimi raki pogosto doživljajo simptome prezgodnje menopavze zaradi nedelovanja jajčnikov. Več raziskav in sistematični pregled literature je potrdilo, da akupunktura zmanjšuje frekvenco in intenzivnost vročinskih oblivov.

Zdravljenje s kemoterapijo povzročene periferne nevropatije

Raziskave so pokazale, da je akupunktura učinkovita predvsem pri izboljšanju senzorične funkcije. Izkazalo se je, da je bolj učinkovita pri zdravljenju nevropatije blage do zmerne stopnje kot pri zdravljenju nevropatije hude stopnje. Učinkovitost se pokaže šele po dolgotrajnejši akupunkturni terapiji (po 10 tednih zdravljenja).

Psihološka podpora

Študije so pokazale, da akupunktura pomembno zmanjšuje stopnjo anksioznosti in depresije, kar je zelo pomembno pri dolgoročni rehabilitaciji onkoloških bolnic.

Kontraindikacije

Čeprav je akupunktura v rokah usposobljenega terapevta varna, obstajajo tudi omejitve. Med absolutne kontraindikacije sodijo motnje koagulacije s spontanimi krvavitvami in akutna sistemska okužba. Elektroakupunktura je kontraindicirana pri bolnikih z vsadnimi elektro-stimulacijskimi napravami, kot je srčni spodbujevalnik ali kardioverter-defibrilator. Stimulacija nekaterih akupunkturnih točk je kontraindicirana v nosečnosti zaradi tveganja za prezgodnji porod ali druge zaplete. Med relativne kontraindikacije pa sodijo zmerne koagulopatije, imunska kompromitiranost bolnikov, slabo urejena epilepsija, psihična nestabilnost pri bolnikih. Prav tako se akupunktura ne izvaja na mestih kirurških ran ali vnetij.

Zapleti in neželeni učinki

Neželeni učinki so redki, v glavnem gre za blage neželene učinke. Mednje sodijo manjši hematomi, bolečina zaradi vbadanja igel, omotičnost, slabost in poslabšanje simptomov, zaradi katerih se akupunkturna terapija izvaja. V literaturi je moč zaslediti tudi resnejše neželene učinke, ki pa so zelo redki (0,02 resnih zapletov/10.000 obravnav). Med resnejše spadajo okužbe kože, okvare perifernih živcev, kolaps, epileptični napadi, pnevmotoraks, hepatitis, tamponada perikarda, okvare CŽS, septični artritis, abscesi, meningitis in endokarditis.

Zaključek

Akupunktura predstavlja učinkovito dopolnilno metodo zdravljenja oziroma lajšanja težav pri ginekoloških onkoloških bolnicah. Večinoma se je poslužujemo za lajšanje simptomov slabosti, bolečine, utrujenosti, periferne nevropatije, povzročene s kemoterapijo, hormonsko pogojenih simptomov in psihološkega distresa ob onkološki bolezni in zdravljenju. Je varna metoda zdravljenja, kadar jo izvaja usposobljen terapevt. Neželeni učinki so zelo redki in večinoma blagi. Kljub pozitivnim rezultatom znanstvenih raziskav in velikem zanimanju za raziskovanje na področju učinkovitosti akupunkture za različna bolezenska stanja pa zaenkrat ostajajo omejitve njene širše uporabe. Objavljene raziskave so večinoma retrospektivne, z manjšim številom vključenih bolnic in heterogenim metodološkim pristopom. Za standardizacijo protokolov so potrebne dodatne prospektivne randomizirane kontrolirane raziskave.

Literatura:

1. Sung-A Kim, Sujung Yeo, Sabina Lim. Effectiveness and Safety of Acupuncture for Nausea and Vomiting in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis 2025 Jul 17;61(7):1287.
2. Yakir Segev, Sereen Abofol, Noah Samuels, Meirav Schmidt, Wisam Assaf, Eran Ben-Arye. Postoperative pain following intraoperative acupuncture: a randomized-controlled study, 2025 Aug 26;15(5):642-647.
3. Yan Zhang, Lu Lin, Huiling Li, Yan Hu, Li Tian. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis, 2018 Feb;26(2):415-425 doi: 10.1007/s00520-017-3955-6. Epub 2017 Nov 11.
4. Wenli Liu, Baisong Zhong, Richard W Wagner, M Kay Garcia, Jennifer L McQuade, Wen Huang, Yisheng Li, Graciela M Noguera Gonzalez, Michael R Spano, Alessandro Cohen, Yimin

Geng, Lorenzo Cohen. Systematic Review and Meta-analysis of Acupuncture for Modulation of Immune and Inflammatory Markers in Cancer Patients, 2024 Jan-Dec;23:15347354241302072.

5. Yuxia Jin, Yunxia Wang, Jiayuan Zhang, Xiao Xiao, Qi Zhang. Efficacy and Safety of Acupuncture against Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020 Nov 9;2020:8875433.
6. National Cancer Institute (NCI). Acupuncture in Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute, 2022.
7. National Cancer Institute (NCI). Acupuncture in Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute, 2022.
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). Supportive and palliative care: Guidelines on complementary therapies in oncology. *Ann Oncol*. 2021.

Potreba po prehranskih dopolnih v menopavzi: nujnost, podpora ali le modna muha?

The need for dietary supplements during menopause: necessity, support, or just a fad?

Nada Rotovnik Kozjek

Povzetek: Menopavza je naravni hormonski prehod, ki vodi do izgube kostne mase, povečanja visceralne maščobe, inzulinske rezistence in kroničnega vnetja. Individualna prilagoditev prehrane ter ciljno dopolnjevanje hranil lahko ublažita presnovne posledice. Namen pregleda je bil oceniti dokaze o uporabi prehranskih dopolnil pri ženskah v menopavzi.

Metode: V podatkovni bazi PubMed je bil izveden iskalni postopek s ključnimi besedami »*menopause + nutrition + nutritional supplements*«, omejen na zadnjih 5 let. Vključene so bile meta-analize, sistematični pregledni in pregledni članki.

Rezultati: Od 39 zadetkov je bilo analiziranih 20 člankov. Mediteranska prehrana v kombinaciji z vadbo ugodno vpliva na simptome in presnovno zdravje. Dopolnjevanje z vitaminom D, kalcijem in magnezijem je smiselno ob pomanjkanjih. Sojini izoflavoni, omega-3 maščobne kisline in probiotiki kažejo obetavne, a heterogene učinke. Vadba proti upor, skupaj z povečanim vnosom beljakovin, esencialnimi aminokislinami in kreatinom, dokazano podpira mišično in kostno maso. Učinkovitost rastlinskih pripravkov, kot sta črni kohoš in rdeča detelja, ostaja nedokazana.

Zaključek: Najbolj utemeljen pristop vključuje uravnoteženo prehransko strategijo, ciljno dopolnjevanje ob potrjenih pomanjkanjih ter redno telesno dejavnost. Funkcionalna živila in komplementarna medicina kažejo potencial, vendar so potrebne nadaljnje raziskave za klinično uporabna priporočila.

Ključne besede: menopavza, prehrana, prehranska dopolnila

Key words: menopause, nutrition, nutritional supplements

Uvod

Fiziološka (primarna) menopavza je naravni, hormonsko pogojen prehod, ki se pri ženska pojavi praviloma po 50 letu in vpliva na presnovo in s tem posredno na prehransko stanje. Primarni dogodek je popuščanje funkcije jajčnikov zaradi izčrpanja foliklov, kar vodi v izrazit upad sinteze estradiola in progesterone. Izguba negativne povratne zanke sproži prilagoditve v osi hipotalamus–hipofiza–jajčniki (HHO) z zvišanjem FSH in LH, vendar zaradi ovarijske neodzivnosti hormonskega ravnovesja ni mogoče obnoviti. Proces poteka postopno, zato je tudi presnovno prilagajanje praviloma počasnejše. Kadar je izguba funkcije jajčnikov nenadna (npr. zaradi bolezni ali kirurškega posega), je presnovno prilagajanje na hormonski premik hitrejše in pogosto klinično bolj izrazito. Pri centralni menopavzi je primarna motnja na ravni hipotalamusa ali hipofize (tumorji, poškodbe, prirojene nepravilnosti, obsevanje, funkcionalne motnje), jajčniki pa ne prejemajo ustreznih signalov. Presnovne posledice so podobne kot pri periferni obliki zaradi dolgotrajnega pomanjkanja estrogena in progesterona, a se dinamika sprememb lahko razlikuje. Ne glede na izvor hormonskega upada menopavza povzroča izrazite presnovne spremembe: pospešeno izgubo kostne mase, povečanje visceralne maščobe, zmanjšanje mišične mase, razvoj dislipidemije, inzulinsko rezistenco, kronično vnetje nizko stopnje in spremembe v energijskem ravnovesju. Zato morajo ženske v menopavzi prilagajati svoje prehranske vnose presnovnim spremembam, ki se razvijejo z menopavzo, sicer se lahko razvije pomanjkanje različnih hranil. Ciljno dopolnjevanje prehrane lahko podpira zdravje kosti, ohranjanje mišic, ugoden lipidni in glikemični profil ter modulacijo vnetja, pri čemer mora temeljiti na individualnem prehranskem vnosu, zdravstvenem stanju in dokazih o učinkovitosti. Namen prispevka

je prikazati smiselno, na dokazih temelječo uporabo prehranskih dopolnil, kot podporo presnovnemu zdravju in izboljšanju prehranskega stanja žensk v menopavzi in pomenopavzalnem obdobju.

Metode

V spletni znanstveni platformi Pubmed smo na osnovi ključnih besed menopavza in prehrana in prehranska dopolnila (menopause +nutrition+nutritional supplements), filtrov meta analiza, sistematični pregledni članek in pregledni članek v obdobju zadnjih 5 let poiskali članke, ki so predstavljali priporočila za uporabo prehranskih dopolnil v menopavzi. Za pregled člankov je bila uporabljena prilagojena metodologija na osnovi izhodišč za sistematični pregled Prizma 2020.

Rezultati

Pridobili smo 39 zadetkov.

V končno analizo je bilo vključeno 20 člankov, ki smo jih vsebinsko razdelili v naslednje kategorije priporočil in rezultatov raziskav: prehranska strategija, vnos mikrohranil, vnos funkcionalnih živil in farmakonutrientov ter integrativna medicina (Tabela 1).

Skupina raziskave	Ugotovitve	Priporočilo
Prehranska strategija	Prehranska intervencija (pregled 32 raziskav) je lahko v kombinaciji z ukrepi življenjskega stila (npr. telesna vadba, 1 raziskava) ali farmakonutricija (omega-3 MK, 1 raziskava) učinkovito orodje za obvladovanje vedenjskih in anksioznih simptomov. Pregledni članek Yellanda in sod. povzema ugotovitve epidemioloških in intervencijskih raziskav različnih načinov prehranjevanja in dopolnil na različne simptome menopavze. Ugotavljajo, da ima mediteranski in drugi podobni načini prehranjevanja, ki vsebujejo veliko rastlinskih virov živil, ugodni vpliv na številne simptome menopauze (vročinski oblivi, nočno potenje, vazomotorični simptomi, psihološke simptome, motnej spanja, bolečine v sklepih, kožne spremembe in urogenitalne simptome). K pozitivnim učinkom morebiti doprinese tudi nadzorovana regulacija telesne mase.	Ciljno prilagajanje prehranskih vnosov glede na presnovne potrebe na osnovi prehranskega pregleda. Mediteranski in podobni načini prehranjevanja. Prehranska intervencija je učinkovita v kombinaciji z drugimi ukrepi (predvsem telesna vadba) za zdrav življenjski slog in regulacijo telesne mase.
	Wylenzek je s sod. v metanalizi 90 raziskav želela ugotoviti vpliv pomanjkanja vitaminov in nekaterih	Ustrezen vnos mikrohranil z

Mikrohranila	hranil na druga obolenja pri pomenopavzalnih ženskah. Zaradi heterogenosti statičnih metodv v vključenih raziskava metanalize niso mogli opraviti. Kljub temu je zaključek raziskave, da ustrezna uravnotežena prehrana žensk v menopavzi, ki omogoča pokritje potreb žensk po mikrohranilih, bodis z normalno prehrano ali prehranskimi dopolnili, pripomore v vzdrževanju njihovega zdravja in kvalitete življenje. Liu in sod. v sistematičnem preglednem članku zajeli 15 raziskav in ugotovili, da imajo mlečni izdelki obogateni z kalcijem in vitaminom D ugoden učinek na kostno gostoto, kar lahko pripomore k preprečevanju osteoporoze in zloma kolka pri pomenopavzalnih ženskah²¹. 10. 2025 06:41:00. Hkrati pa Reis s sod. v metanalizi 9 raziskav ugotavlja, da dodajanje vitamina D samega ali z kalcijem sicer izboljša nivo 25-OH vitamina D in remodeliranje kostnine (znižanje alkalne fosfataze in parathormona), vendar na osnovi rezultatov ni možno prepričljivo trditi, da zmanjšuje ogroženost za zlom kolka pri pomenopavzalnih ženskah. Hollick ugotavlja, da je vitamin D eden izmed ključnih dejavnikov za vzdrževanje kostnote gostote, vendar samo dodajanje vitamina D ne more popraviti izgube kostne gostote zaradi menopavze, ker vitamin D nima učinkov na druge kostne strukture, kot je na primer tvorba kolagena v kosti in spodbujanje tvorbe kostnine. Podobne ugotovitve so povzeli v sitematičnem preglednem članku tudi Kazemian s sod. Metanaliza Jianga s sod. je prikazala povezavo med dopolnjevanje prehrane z vitaminom D in znižanjem CRP- ja pri ciljnem dopolnjevanju s prehrano več kot 3 mesece. Rondanelli s sod. v preglednem članku (28 raziskav) ugotavlja, da so prenizek vnos magnezija z hrano in prenizke vrednosti magnezija v serumu povezane z povečano pojavnostjo osteoporoze in ogroženostjo za zlome pri pomenopavzalnih ženskah. Za dopolnjevanje prehrane z magnezijem so najpogosteje uporabljali farmacevtske pripravke v obliki citrata, karbonata in oksida v razponu odmerkov od 250-1800mg.	uravnoteženo prehrano. Nadomeščanje mikrohranil v primeru pomanjkanja (vitamin D, vitamin C in drugi vitamini, kalcij, železo, magnezij) Zadosten vnos vitamina D omogoča vzdrževanje kostne gostote. Priporoča se dopolnjevanje prehrane z magnezijem od prenizkih vnosih in ob prenizki vrednosti magnezija v serumu. Oblika farmacevtskega pripravka in odmerka nista dorečena.
--------------	---	--

	21. 10. 2025 06:41:00	
Funkcionalna živila in farmakonutricija • Soja in derivati • Omega-3 MK • Probiotiki	V preglednem članku Yellanda in sod. ugotavljajo, da obstaja nekaj dokazov, da izoflavoni iz soje ublažijo nekatere menopavzalne simptome vendar ni dokazov, da imajo preparati soje prednost pred prehranskimi viri, ki vsebujejo sojo (7). Kljub temu, da v nekaterih raziskavah uživanje dopolnil iz soje zniža oznčevalce vnetja, ki se pogosto zvišajo z menopavzo, mehanizem protivnetnega delovanja še ni poznan. Za uživanje fitoestrogenov lignanskega tipa, bodisi s prehrano (lanena zrna, polnozrnatna hrana) ali prehranskimi dopolnili so dokazi omejeni. Sánchez-Martínez in sod. v metanalizi 21 člankov prav tako ne ugotavljajo pozitivnega vpliva rastlinskih produktov z fenolnimi in polifenolnimi snovmi na zmanjšanje ogroženosti za presnovne in srčne bolezni. Sistematični pregled 153 člankov, ki so ga opravili Favari in sod., pa nakazuje, da na učinke uživanja (poli)fenolonih snovi verjetno vpliva interindividualna variabilnost zaradi genskega polimorfizma, vpliva mikrobiote, spola, starosti, ITM, zdravstvenega stanja in telesne dejavnosti. Priročen vnos omega-3 MK za pomenopavzalne ženske je 2-3 g na dan. Te MK naj bi preko protivnetnega učinka in regulacije izgube kalcija preko ledvic zaviral resorbcijo kostnine ter izboljšale lipidni profil pri menopavzalnih ženskah. Wang s sod. na osnovi metanalize 12 raziskav ugotavlja, ugotavlja da ima dodajanje probiotikov lahko pozitiven vpliv na povečanje kostne gostote predvsem pri pomenopavzalnih ženskah z osteopenijo (20). Podobno ugotavlja Yu s sod. na osnovi metanalize 5 raziskav, v kateri so ugotovili potencialno ugoden vpliv uživanja probiotikov na zvišanje kostne gostote.	Ni trdnega priporočila za ciljano uživanje soje ali dopolnil iz soje. Dokazi za uživanje večine rastlinskih dopolnil so omejeni, nedorečeni so njihovi odmerki in ni poznan varnostni profil. Ciljni vnos omega-3 MK z dopolnili kadar dnevni vnos ni dosežen. Nedorečeni učinki, tip in odmere probiotikov za pozitiven vpliv na kostno gostoto.
Telesna dejavnost +	Dopolnjevanje prehrane z kreatinom v kombinaciji z načrtovano vadbo izboljša moč in maso mišic, pusto maso in kostno maso. V stališču ISSN o prehrani žensk pri vadbi poročajo tudi o ugodnih učinkih dopolnjevanja prehrane peri- in pomenopavzalno z kreatinom na izboljšanju kognitivne funkcije, regulacijo presnove kalcija ter zmanjšanje oksidativnega stresa in vnetja. Pri peri-	Uživanje kreatina v odmerku 0.3g/kg. Dnevni beljakovinski vnos 1.4-2.2g/kg.

prehranska dopolnila	in pomenopavzalnih ženskah, ki redno vadijo se priporoča tudi višji beljakovinski vnos, ki je enakomerno razporejen čez dan v razmiku 3-4h in dodajanje esencialnih aminokislin (EAA) po vadbi proti uporabi za zmanjšanje anabolične rezistence. Ugodne učinke telesne vadbe (vadba proti uporabi, vzdržljivostna vadba) na presnovno zdravje, preprečevanje sarkopenije, izboljšanje mišične in kostne mase v kombinaciji s ciljano prehransko strategijo in dopolnjevanjem prehrane z ustreznimi vnosi kalcija, vitamina D ter kadar je potrebno cinka in magnezija, ugotavlja tudi Sanchez-Garcia s sod. v sistematičnem pregledu 10 člankov. Pri pomanjkanju posameznih mikrohranil, kot je na primer železo ali vitamin D se priporoča ciljano dopolnjevanje prehrane.	Vnos EAA po vadbi v odmerku 10g. Ciljano dopolnjevanje mikrohranil pri vadbi.
Komplementarna in alternativna medicina (KAM)	KAM uporablja naravna prehranska dopolnila in metode pri obvladovanju simptomov menopavze. Pregled nedavnih raziskav kaže, da so najpogostejše preučevane metode iz področja biologije, zlasti uporaba prehranskih dopolnil, zdravilnih rastlin, homeopatije, aromaterapije in prehranskih pristopov. Med najbolj raziskanimi rastlinami sta črni kohoš in rdeča detelja, vendar rezultati glede njune učinkovitosti in varnosti ostajajo neenotni. Zaradi omejenih in pogosto nasprotujočih si podatkov so potrebne nadaljnje raziskave, ki bi omogočile jasnejše razumevanje mehanizmov delovanja ter zagotovile zanesljivejšo oceno koristi in tveganj uporabe KAM pri menopavzi.	Ni trdnih dokazov za uporabo.

Tabela 1. Pregled rezultatov 20 raziskav in povzetek njihovih priporočil.

Kratice: MK – mačobne kisline, CRP – C reaktivni protein, EAA – esencialne aminokisline, KAM – komplementarna in alternativna medicina.

Sklep

Na podlagi pregleda literature lahko oblikujemo naslednja klinična priporočila za prehransko in presnovno podporo žensk v menopavzi in pomenopavzalnem obdobju:

1. *Uravnotežena prehrana je temelj osnovne prehrane*
 Uživanje prehranskih vzorcev, kot je mediteranska dieta, ki vključuje veliko rastlinskih virov, rib, polnozrnatih živil in omejen vnos nasičenih maščob, ugodno vpliva na vazomotorične, psihološke in urogenitalne simptome ter na presnovno zdravje (6,7).

2. *Ciljno dopolnjevanje mikrohranil*

Pri potrjenih pomanjkanjih je smiselno dopolnjevanje z vitaminom D, kalcijem in magnezijem, saj lahko prispevajo k ohranjanju kostne gostote in zmanjšanju tveganja za osteoporozo (10–15). Samo dodajanje vitamina D brez kombinacije z drugimi ukrepi ne prepreči izgube kostne mase (12).

3. *Funkcionalna živila in farmakonutricija*

Sojini izoflavoni, omega-3 maščobne kisline in probiotiki kažejo obetavne, a heterogene učinke na simptome in zdravje kosti v menopavzi. Za zdaj ni trdnih dokazov o optimalnih odmerkih, zato se priporočajo kot dopolnilni ukrep, zlasti kadar prehranski vnos ni zadosten (7,16,19–21).

4. *Kombinacija prehrane z vadbo*

Redna telesna dejavnost, predvsem vadba proti uporabi, v kombinaciji s prilagojenim prehranskim vnosom, zadostnim vnosom beljakovin ali njihovim dopolnjevanjem ter vnosom EEA in kreatina dokazano prispeva k ohranjanju mišične mase in njene funkcije ter preprečevanju izgube kostne gostote in vzdrževanju kognitivnih funkcij (22–24).

5. *Komplementarna in alternativna medicina (KAM)*

Uporaba rastlinskih pripravkov, kot sta črni kohoš in rdeča detelja, je razširjena, ven dar dokazi o učinkovitosti in varnosti ostajajo protislovni. Zato KAM trenutno ne ni uveljavljena standardna terapija in jo je morebiti smiselno uporabljati le kot dopolnilo ob individualni presoji (25)

Zaključek

Najbolj utemeljena strategija za podporo presnovnemu zdravju v menopavzi ostaja poveza uravnotežene prehrane, ki je individualno prilagojena ženski, ciljnega dopolnjevanja ob potrjenih pomanjkanjih različnih hranil, redne telesne dejavnosti in individualiziranega klinično naravnane prehranskega pristopa, ki temelji na dokazih. Nadaljnje randomizirane kontrolirane raziskave so potrebne za oblikovanje natančnejših priporočil glede učinkovitosti in varnosti funkcionalnih živil, rastlinskih dopolnil, farmakonutrientov ter KAM.

Literatura:

1. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Human Reproduction Update*. 2007 Nov 1;13(6):559–65.
2. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *The Lancet*. 1999 Feb;353(9152):571–80.
3. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367–76.
4. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas*. 2011 Apr;68(4):331–6.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
6. Grigolon RB, Ceolin G, Deng Y, Bambokian A, Koning E, Fabe J, et al. Effects of nutritional interventions on the severity of depressive and anxiety symptoms of women in the menopausal transition and menopause: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Menopause*. 2023 Jan;30(1):95–107.

7. Yelland S, Steenson S, Creedon A, Stanner S. The role of diet in managing menopausal symptoms: A narrative review. *Nutrition Bulletin*. 2023 Mar;48(1):43–65.
8. Wylenzek F, Bühling KJ, Laakmann E. A systematic review on the impact of nutrition and possible supplementation on the deficiency of vitamin complexes, iron, omega-3-fatty acids, and lycopene in relation to increased morbidity in women after menopause. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Jun 27;310(4):2235–45.
9. Rondanelli M, Peroni G, Fossari F, Vecchio V, Faliva M, Naso M, et al. Evidence of a Positive Link between Consumption and Supplementation of Ascorbic Acid and Bone Mineral Density. *Nutrients*. 2021 Mar 21;13(3):1012.
10. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020;11(12):10817–27.
11. Reis AR, Santos RKF, Dos Santos CB, Santos BDC, De Carvalho GB, Brandão-Lima PN, et al. Supplementation of vitamin D isolated or calcium-associated with bone remodeling and fracture risk in postmenopausal women without osteoporosis: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrition*. 2023 Dec;116:112151.
12. Holick MF. Vitamin D and bone health: What vitamin D can and cannot do. *Adv Food Nutr Res*. 2024;109:43–66.
13. Kazemian E, Pourali A, Sedaghat F, Karimi M, Basirat V, Sajadi Hezaveh Z, et al. Effect of supplemental vitamin D3 on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2023 Apr 11;81(5):511–30.
14. Jiang Q, Prabahar K, Saleh SAK, Adly HM, Velu P, Adi AR, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on C-Reactive Protein and Systolic and Diastolic Blood Pressure in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Acad Nutr Diet*. 2024 Mar;124(3):387-396.e5.
15. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, et al. An update on magnesium and bone health. *Biometals*. 2021 Aug;34(4):715–36.
16. Bajerska J, Łagowska K, Mori M, Reguła J, Skoczek-Rubińska A, Toda T, et al. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of the Effects of Soy Intake on Inflammatory Markers in Postmenopausal Women. *The Journal of Nutrition*. 2022 Jan;152(1):5–15.
17. Sánchez-Martínez L, Periago MJ, García-Alonso J, García-Conesa MT, González-Barrio R. A Systematic Review of the Cardiometabolic Benefits of Plant Products Containing Mixed Phenolics and Polyphenols in Postmenopausal Women: Insufficient Evidence for Recommendations to This Specific Population. *Nutrients*. 2021 Nov 27;13(12):4276.
18. Favari C, Rinaldi de Alvarenga JF, Sánchez-Martínez L, Tosi N, Mignogna C, Cremonini E, et al. Factors driving the inter-individual variability in the metabolism and bioavailability of (poly)phenolic metabolites: A systematic review of human studies. *Redox Biol*. 2024 May;71:103095.
19. Wang J, Gaman MA, Albadawi NI, Salem A, Kord-Varkaneh H, Okunade KS, et al. Does Omega-3 Fatty Acid Supplementation Have Favorable Effects on the Lipid Profile in Postmenopausal Women? A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2023 Jan;45(1):e74–87.
20. Wang F, Wei W, Liu PJ. Effects of probiotic supplementation on bone health in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024 Nov 1;15:1487998.

21. Yu J, Cao G, Yuan S, Luo C, Yu J, Cai M. Probiotic supplements and bone health in postmenopausal women: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021 Mar;11(3):e041393.
22. Sims ST, Kerksick CM, Smith-Ryan AE, Janse De Jonge XAK, Hirsch KR, Arent SM, et al. International society of sports nutrition position stand: nutritional concerns of the female athlete. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2023 Dec 31;20(1):2204066.
23. Thornton M, Sim M, Kennedy MA, Blodgett K, Joseph R, Pojednic R. Nutrition Interventions on Muscle-Related Components of Sarcopenia in Females: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Calcif Tissue Int*. 2023 Dec 3;114(1):38–52.
24. Sánchez-García JC, López Hernández D, Piqueras-Sola B, Cortés-Martín J, Reinoso-Cobo A, Menor-Rodríguez MJ, et al. Physical Exercise and Dietary Supplementation in Middle-Aged and Older Women: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Nov 23;12(23):7271.
25. Smith-Francis MJ. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *Nursing Clinics of North America*. 2024 Dec;59(4):551–62.

Spanje kot aktivna oblika celostne rehabilitacije pri ginekološko onkoloških bolnicah

Sleep as an Active Form of Comprehensive Rehabilitation in Gynecologic Oncology Patients

Saša Vipotnik

Povzetek: Spanje je temeljni biološki proces, nujen za telesno obnovo, kognitivno delovanje, uravnavanje imunskega sistema in čustveno zdravje. Spanje ni pasivno stanje, temveč kompleksna arhitektura ciklov. NREM spanje je razdeljeno na tri faze, pri čemer je tretja, t. i. globoko spanje, najpomembnejša za obnovo tkiv in imunsko delovanje. REM spanje pa je bistveno za konsolidacijo spomina, sinaptično plastičnost in procesiranje čustev. Motnje v tej arhitekturi zmanjšujejo obnovitvene funkcije, povečujejo dovzetnost za bolezen in slabšajo okrevanje. Moten spanec in spremenjen cirkadiani ritem, npr. pri izmenskem delu dokazano povečuje tveganje za nekatere rake (rak dojke in debelega črevesa), ne pa jasno tudi za ginekološke rake. Nespečnost pri onkoloških bolnikih pa je zelo pogosta, multifaktorialna in klinično pomembna. Pri bolnicah z ginekološkimi raki motnje spanja ovirajo rehabilitacijo in kakovost življenja; priporočene so dokazano učinkovite intervencije, kot so KVT-I, vedenjske strategije spanja in integrativne terapije, ki izboljšajo spanje in podprejo okrevanje.

Ključne besede: Vloga spanja, nespečnost in rak, kognitivno vedenjska terapija za nespečnost (KVT-I)

Key words: The Role of Sleep, Insomnia and Cancer, Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I)

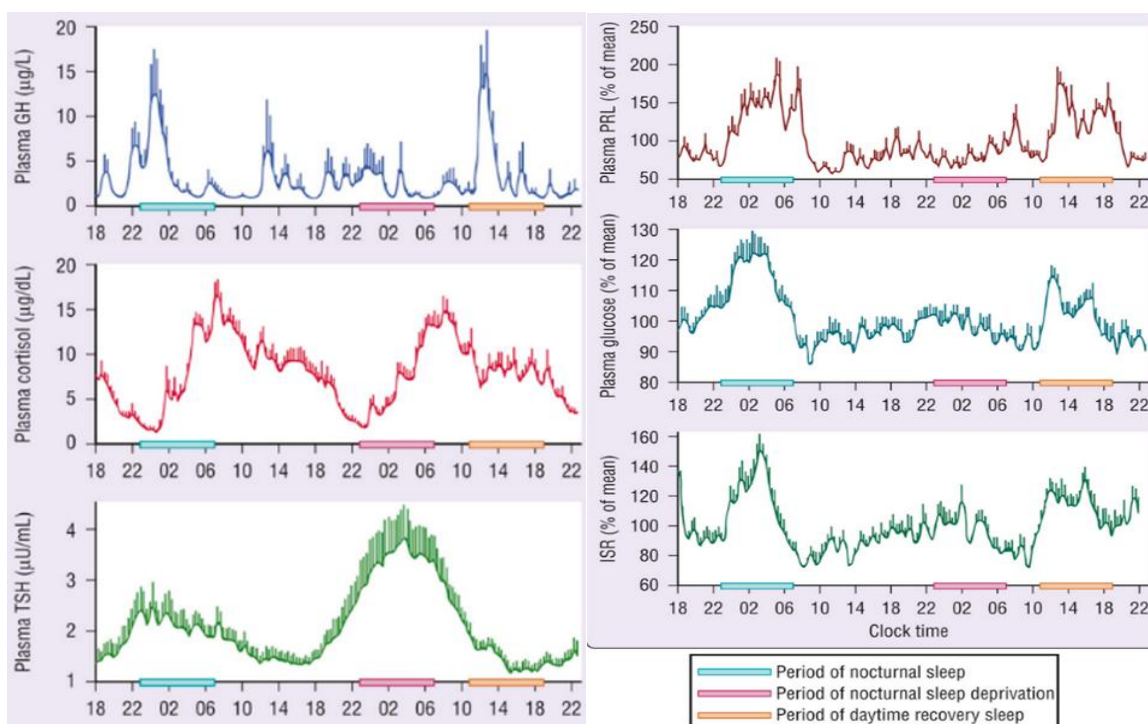
Spanje ima več vlog

Spanje je temeljni biološki proces, bistven za telesno obnovo, kognitivno delovanje, uravnavanje imunskega sistema in čustveno zdravje. Arhitektura spanja je sestavljena iz ciklov spanja brez hitrih očesnih gibov (NREM) in spanja s hitrimi očesnimi gibi (REM). NREM spanje je razdeljeno na faze I do III, pri čemer je faza III (globoko spanje) najpomembnejša za obnovo tkiv in delovanje imunskega sistema, medtem ko je REM spanje ključno za konsolidacijo spomina in procesiranje čustev. V zadnjih desetletjih so raziskave precej razširile razumevanje funkcij spanja. Poleg klasičnih hipotez o počitku in regeneraciji danes poznamo več dodatnih konceptov:

- Teorija o sinaptični homeostazi: med spanjem pride do "resetiranja" sinaptične moči, kar omogoča selekcijo pomembnih spominskih sledi in preprečuje energetske ter prostorske prenasičenosti možganov.
- Vloga pri čiščenju metabolitov: v spanju se poveča »izpiranje« skozi glimfatični sistem (intersticijski prostor, ki obdaja glijo in nevrone) - cerebrospinalna tekočina med spanjem intenzivneje izpira možganske metabolite (npr. beta-amiloid), kar nakazuje ključno vlogo spanja pri preprečevanju nevrodegenerativnih bolezni.
- Vloga pri krepitvi imunskega sistema: spanje modulira delovanje T-limfocitov in NK-celic ter vpliva na diferenciacijo B-celic. Skrajšan spanec dokazano zmanjšuje učinkovitost cepiv in antitumorski imunski odziv. Klinične študije pri bolnikih z rakom kažejo, da so nespečnost in slaba kakovost spanja povezani z nižjim številom limfocitov, zmanjšanim številom CD3+ in CD4+ T celic ter povečanim tveganjem za okužbe med kemoterapijo.
- Drugo; npr. vpliv na metabolično regulacijo - pomanjkanje spanja spremeni občutljivost na inzulin, poveča apetit (prek leptina in grelina) ter pospeši nastanek presnovnega sindroma, kar posredno povečuje tudi onkološko tveganje.

Cirkadiano izločanje hormonov

Nivoji serumskih vrednosti rastnega hormona, prolaktina, inzulina (tudi glukoze) dnevno nihajo skladno s spancem. Nivoja kortizola in TSH pa nihata neodvisno od spanja, diurnalno. Če se celo noč depriviramo od spanja, se torej izločanje rastnega hormona, prolaktina in inzulina ponoči ne bo povišalo, temveč se bo povišalo šele, ko bomo šli spat. Kortizol in TSH pa se bosta izločala ponoči tudi ob odsotnosti spanca, ob čemer lahko TSH v primerjavi s prespano nočjo na noč deprivacije poraste tudi za 200%, vrednosti kortizola pa so povišane naslednji večer po deprivaciji od spanja v primerjavi z večerom po prespani noči. Dnevna nihanja in s spanjem povezana nihanja opazimo tudi v izločanju in krožcih ravneh tako progesterona kot estrogena, zlasti pri premenopavzalnih ženskah. Oba hormona sta pod endogeno cirkadiano regulacijo: estradiol doseže vrh ponoči, progesteron pa zjutraj med folikularno fazo; medtem ko so v lutealni fazi ritmi estradiola in progesterona bolj zabrisani. Sam spanec akutno ne spremeni izločanja teh hormonov, lahko pa čas in amplituda njunih cirkadianih ritmov vplivata na kakovost in arhitekturo spanja. Progesteron in estrogen tako modulirata kakovost spanja, tveganje za nespečnost pa tudi tveganje za sindrom obstruktivne apneje v spanju. Pri premenopavzalnih ženskah so višje ravni estrogena in progesterona povezane z manj prebujanji, boljšo kontinuiteto spanja in nižjim tveganjem za motnje dihanja med spanjem. Hitre spremembe progesterona, zlasti strm porast med lutealno fazo, so povezane s povečano fragmentacijo spanja in več prebujanji, kar prispeva k simptomom nespečnosti. K nespečnosti v lutealni fazi prispeva tudi zmanjšano izločanje melatonina in sprememba nihanja temperature telesnega jedra. Niso pa mehanizmi povsem jasni. Po menopavzi upad obeh hormonov spremljajo višjo pojavnost nespečnosti in večje tveganje za OSAS, kar zmanjšuje spolne razlike v pojavnosti OSA v primerjavi z moškimi.



Kryger's Principles and Practice of Sleep Medicine, Seventh edition. 2022.

Skupina moških preiskovancih, ki prvo noč spi 8 ur, drugo noč ne spi in gre spat po 28 urah za 8

Vpliv deprivacije od spanja na ženske

Večina raziskav poroča, da imajo ženske slabšo toleranco do izmenskega dela kot moški, kar povzroča izrazitejše težave z nespečnostjo in težavami v dnevnem funkcioniranju, ki se kažejo kot utrujenost, razdražljivost in zaspanost. Nesreče pri delu so pogostejše pri ženskah, ki delajo v izmenah, zlasti ponoči, ob čemer so dnevne stopnje nesreč podobne med spoloma. To lahko odraža večjo potrebo žensk po spanju in posledično večjo občutljivost na slabšo kakovost spanja ne le pri izmenskem delu. Ženske imajo tudi krajši cirkadiani cikel in večjo nagnjenost k jutranjemu kronotipu, kar dodatno prispeva k slabši toleranci žensk na nočno delo.

Vpliv je do neke mere tudi hormonsko pogojen: progesteron v lutealni fazi menstrualnega cikla omili posledice pomanjkanja spanja, medtem ko so v folikularni fazi reakcijski časi počasnejši in pogostejše so zabeležili mikrospace. Progesteron tudi poveča delež globokega spanja (npr. peroralni progesteron 300 mg pred spanjem pri menopavzalnih ženskah je podaljšal globok spanec in zmanjšal čas budnosti po začetku spanja).

Ženske in obstruktivna spalna apneja

Ženske imajo nižje tveganje za obstruktivno apnejo v spanju (OSA) kot moški, verjetno zaradi zaščitnega učinka ženskih spolnih hormonov, razlik v anatomiji zgornjih dihalnih poti ali razporeditvi telesne maščobe. Po menopavzi se sicer ta razlika precej zmanjša. Nove raziskave tudi nakazujejo, da je OSA pri ženskah pogosto premalo diagnosticirana, saj lahko tožijo o simptomih z nespečnostjo in ne nujno s prekomerno dnevno zaspanostjo. Večje tveganje za obstruktivne motnje dihanja v spanju imajo tudi ženske s sindromom policističnih jajčnikov.

Cirkadiani ritem, izmensko delo in rak

Izmensko delo, zlasti nočne izmene, moti cirkadiani ritem in arhitekturo spanja z neskladjem med endogenimi biološkimi urami in zunanjim ciklom svetloba-tema. Ta cirkadiani razkroj vodi v pomanjkanje spanja, fragmentirano spanje in spremenjene hormonske profile, vključno z zmanjšanim izločanjem melatonina. Epidemiološki dokazi podpirajo povezavo med izmenskimi delom in povečanim tveganjem za nekatere rake, najbolj izrazito za raka dojke in v manjši meri raka debelega črevesa. V patofiziologijo vključujemo supresijo melatonina, disregulacijo imunskega sistema in spremenjen metabolizem estrogena, kar lahko spodbuja karcinogenezo. Vendar pa povezava med izmenskimi oblikami dela in ginekološkimi raki (jajčnikov, endometrija, materničnega vratu) do sedaj ni bila vzpostavljena; večina raziskav ne kaže jasne ali dosledne povezave. Mednarodna agencija za raziskave raka (IARC) uvršča nočno izmensko delo med verjetne karcinogene, predvsem na podlagi podatkov o raku dojke.

Vloga melatonina?

Supresija melatonina pri bolnikih z rakom, pogosto zaradi motenj cirkadianega ritma ali izpostavljenosti svetlobi ponoči, je povezana s povečano pojavnostjo motenj spanja in oslabljenim imunskim delovanjem. Nižje ravni melatonina prispevajo k nespečnosti in fragmentiranemu spanju. Melatonin je ključen kronobiotik in imunomodulator; njegovo zatiranje vodi do povišanih ravni proinflammatoryh citokinov, zmanjšane aktivnosti naravnih celic ubijalk (NK) in oslabljenega delovanja CD4+ limfocitov, kar vse lahko ogrozi protitumorski odgovor ter poveča dovzetnost za okužbe in napredovanje tumorja.

Terapevtska uporaba melatoninskih dodatkov pri bolnikih z rakom in nespečnostjo je bila ocenjena v več randomiziranih kontroliranih študijah. Dokazi nakazujejo, da lahko melatonin pri nekaterih bolnikih z rakom izboljša kakovost spanja in zmanjša simptome nespečnosti, vendar so rezultati nedosledni, gotovost dokazov pa nizka do zmerna. Pri bolnicah z ginekološkim rakom potencialne koristi melatonina presegajo področje spanja, saj lahko deluje protitumorsko preko modulacije apoptoze, celičnega cikla in imunskega sistema. Dodajanje melatonina se zdi varno, z malo prijavljenimi stranskimi učinki, in lahko zmanjša utrujenost ter slabost, povezano z onkološkim zdravljenjem. Vendar pa še vedno primanjkuje zanesljivih podatkov o njegovem vplivu na arhitekturo spanja, protitumorsko imunost in dolgoročne rehabilitacijske izide.

Nespečnost

Nespečnost je opredeljena kot težava z usnavanjem ali vzdrževanjem spanja oziroma prezgodnjim prebujanjem, povezano s težavami v funkcioniranju preko dneva. O kronični nespečnosti govorimo, ko težava vztraja več kot 3 mesece in se pojavlja v povprečju več kot 3 dni v tednu. Etiologija nespečnosti je multifaktorialna in jo lahko konceptualiziramo kot sestavek treh glavnih komponent: predispozicijskih, sprožilnih in vzdrževalnih dejavnikov. Predispozicijski dejavniki vključujejo genetsko nagnjenost, osebnostne poteze in predhodne težave s spanjem. Sprožilni dejavniki so akutni stresorji, kot so v primeru onkoloških bolnikov npr. sama diagnoza raka, bolečine, stranski učinki zdravljenja in psihološka stiska. Vzdrževalni dejavniki vključujejo neustrezne spalne navade, trajen stres in kognitivno vzdraženost, ki ohranjajo nespečnost tudi potem, ko začetni sprožilec izzveni.

Dejavniki vzdrževanja = neprilagojene vedenjske strategije, ki jih posamezniki uporabijo za spoprijemanje s prehodno nespečnostjo.

- Izvajanje s spanjem nepovezanih dejavnosti v postelji;
- težnja k ostajanju v postelji kljub budnosti;
- tendenca k čezmernemu ležanju v postelji (težnja, da odhajajo v posteljo bolj zgodaj kot običajno, vstajajo kasneje in/ali dremajo čez dan).

Pri bolnikih z rakom je nespečnost zelo pogosta, s pojavnostjo do 95 % v nekaterih skupinah. Poslabšajo jo simptomi, povezani z boleznijo (bolečina, utrujenost), terapija (kemoterapija, hormonska terapija) in komorbidna anksioznost ali depresija. Nespečnost pri onkoloških bolnikih je povezana z večjo simptomatsko obremenitvijo, oslabljenim imunskim delovanjem, slabšo kakovostjo življenja in slabšimi izidi zdravljenja.



Intervencije za izboljšanje spanja in podporo rehabilitaciji pri bolnicah z ginekološkimi raki vključujejo tako nefarmakološke kot farmakološke pristope. Kognitivno-vedenjska terapija za nespečnost (CBT-I) je prva izbira zdravljenja, z močnimi dokazi o učinkovitosti pri izboljšanju kakovosti spanja in zmanjšanju simptomov nespečnosti. Vedenjske intervencije, kot so omejitve spanja, nadzor dražljajev in sistematična izpostavljenost močni svetlobi, se optimizirajo za preživele bolnice z ginekološkim rakom, da se izboljšata skladnost in učinkovitost. Tehnike sproščanja – vključno s čuječnostjo, jogo, akupunkturo in telesno vadbo – prav tako kažejo korist za zdravje spanja in splošno dobro počutje. Farmakološke možnosti (npr. zolpidem, melatonin) se lahko uporabljajo bolj prehodno, te učinkovine je potrebno uporabljati previdno. V poštev pridejo določeni antidepresivi, ki delujejo uspavalno.

Nasveti za boljši spanec

Vedenjske strategije za spopadanje z nespečnostjo (KVT-I):

Nadzor dražljajev

- V posteljo gremo, ko smo zaspani – ne le utrujeni.
- Če ne moremo zaspati, vstanemo iz postelje (npr. po 20 minutah), gremo v drugo sobo in se vrnemo v spalnico šele, ko postanemo ponovno zaspani.
- V postelji ne počenjamo ničesar, kar ni povezano s spanjem: ne jemo, ne gledamo televizije, ne uporabljamo telefona, ne poslušamo radia, ne načrtujemo ali ne rešujemo problemov.
- Vsako jutro vstanemo ob isti uri ne glede na količino spanca preteklo noč.
- Izogibamo se dremanju čez dan.

Omejitev časa v postelji

- Omejimo čas, preživet v postelji, na povprečen čas spanja v zadnjih 2 tednih.
- po 2 tednih:
- Če se stanje izboljša, nadaljujemo z enakim režimom.
- Če se pojavi zaspanost preko dneva, podaljšamo čas spanja za 15–30 min na noč za 2 tedna in vsake 2 tedna podaljšamo, če težave s prekomerno dnevno zaspanostjo vztrajajo. Če pa se spanec ponovno poslabša, skrajšamo čas, preživet v postelji, nazaj za 15–30 min.

Druge strategije:

- Tehnike sproščanja:
 - progresivna mišična relaksacija;
 - globoko trebušno dihanje;
 - avtogeni trening.
- Paradokсно razmišljanje:
 - v posteljo gremo ob običajnem času in se trudimo ostati budni celo noč.

- Tehnike, ki delujejo proti vzburjanju:
 - nekaj ur pred spanjem se poskušamo umiriti in počnemo sproščujoče stvari;
 - rezerviramo uro v dnevu, ki jo namenimo premišljevanju o skrbih (pišemo dnevnik);
 - »mindfulness« tehnike;
 - pred spanjem ne uporabljamo telefona.
 - izpostavljanje sončni svetlobi v jutranjem času in izogibanje svetlobi (predvsem modri svetlobi) vsaj 2 uri pred spanjem

Higiena spanja:

- omejitev kofeina;
- zmanjšanje nikotina;
- redna telesna aktivnost, a ne nekaj ur pred spanjem;
- omejitev hranjenja ponoči (zvečer le lahek prigrizek);
- izogibanje marihuani, alkoholu in drugim substancam, ki vplivajo na spanje;
- optimizacija okolja (svetloba, hrup, temperatura, izogibanje modri svetlobi iz telefona).

Zdravila:

Za najbolj uspešno dolgoročno zdravljenje se je po študijah izkazala kognitivno-vedenjska terapija. Kot pomoč lahko na začetku zdravljenja poskusimo tudi z zdravili, najraje iz vrst antidepresivov, saj pri tem ne razvijemo odvisnosti. Dolgotrajno jemanje uspaval in anksiolitikov (benzodiazepinov) je nevarno, saj se razvijeta toleranca in odvisnost.

Literatura:

1. Kryger MH, Roth T, Goldstein CA, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 7th edition. Philadelphia: Elsevier, 2022.
2. Schwarz C, Pedraza-Flechas AM, Lope V, Vidal C, Pérez-Gómez B, Castaño-Vinyals G, et al. Gynaecological cancer and night shift work: A systematic review. Maturitas. 2018; 110: 21-28.
3. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011; 96(4): E614-23.
4. Yu ZY, Peng RY, Cheng N, Wang RT, Nan MD, Milazzo S, Pilkington K, Seely D, Horneber M, Liu JP. Melatonin in cancer treatment. Cochrane Database of Systematic Review. 2025; 4(4): CD010145
5. Szataniak I, Packi K. Melatonin as the missing link between sleep deprivation and immune dysregulation: A narrative review. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(14): 6731.

Ginekološka psihoonkologija in mesto psihoterapevtskih intervencij

Gynecological psycho-oncology and the role of psychotherapeutic interventions

Jana Knific, Andreja C. Škufca Smrdel

Povzetek: Rak pogosto nenadno in globoko poseže v življenje ženske in njene družine. Bolnice z rakom jajčnikov se v primerjavi z bolniki z drugimi vrstami raka soočajo z večjim bremenom simptomov, strahom pred ponovitvijo, spolno disfunkcijo, nižjo kakovostjo življenja in večjo eksistencialno stisko. Skrb za psihosocialne potrebe je pomemben del celostne obravnave bolnic in je naloga vseh zdravstvenih delavcev, preko zagotavljanja učinkovite komunikacije, ustreznega informiranja, osnovne čustvene podpore in empatičnega odnosa. Izziva za zdravstveni sistem sta pravočasno prepoznavanje bolnic, ki doživljajo v procesu spoprijemanja z boleznijo, soočenja s kompleksnimi in dolgotrajnimi posledicami zdravljenja in strahom pred ponovitvijo bolezni, globljo stisko ter oblikovanje ustreznih programov in mrež strokovne pomoči.

Ključne besede: rak jajčnikov, duševna stiska, strah pred ponovitvijo bolezni, psihosocialne potrebe, psihosocialne intervencije

Keywords: ovarian cancer, distress, fear of recurrence, psycho-social needs, psycho-social interventions

Uvod

Bolezen vstopi v življenje ženske in njene družine pogosto nepričakovano in poseže na mnoga področja življenja; poleg telesnega tudi na področje psihičnega, družinskega, socialnega, poklicnega, finančnega, duhovnega. Spremljevalci spoprijemanja z rakom so številna obremenjujoča čustva, misli in doživljanja - šok, strah, jeza, brezup, žalost, vprašanja »zakaj jaz« in »zakaj zdaj«, strah pred napredovanjem bolezni, bolečino, trpljenjem, smrtjo, finančne stiske, skrb za družinske člane idr.. Duševna stiska, angl. distress, je pričakovan in normalen spremljevalec spoprijemanja z rakom; zajema vse od običajnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu, stopnjuje se lahko do mere, da pomembno ovira bolnice v njihovem vsakodnevnem funkcioniranju, kot tudi zmožnosti sodelovanja pri zdravljenju, ter zadoščajo kriterijem psihiatrične motnje.

Duševna stiska ob spoprijemanju z rakom

Raziskave kažejo, da klinično pomembno duševno stisko doživlja več kot polovica bolnic z rakom jajčnikov. Več kot 40% bolnic ima pomembno izraženo depresijo in anksioznost med zdravljenjem in še tri leta po zaključenem zdravljenju, pri 25% simptomatika persistira. Po eni od prospektivnih študij po zaključenem zdravljenju nivo depresivnosti pade, anksioznost bolnic pa naraste. Globljo stisko lahko doživlja bolnica kadarkoli na poti zdravljenja in rehabilitacije; ranljivejše za stisko pa so v času sprejemanja odločitev o zdravljenju, čakanja na pričetek zdravljenja, spreminjanja načina zdravljenja, ob napredovanju bolezni.

Pogosto je spregledano, da se stiska bolnic pomembno stopnjuje tudi v obdobju po zaključenem zdravljenju; takrat se bolnice soočajo s telesnimi posledicami zdravljenja, zmanjšanim občutkom varnosti, strahom pred ponovitvijo bolezni, vračanjem na delovno mesto, vzpostavljanju pričakovanih socialnih vlog, iskanje lastne poti, kako živeti, kaj spremeniti, kaj narediti, da se bolezen ne bi ponovila.

Strah pred ponovitvijo / nadaljnjih potekom bolezni

Strah, skrbi in misli na možnost, da bi se rak ponovil ali napredoval, je v večji ali manjši meri skupna vsem bolnikom z rakom. Zmeren do močan strah pred ponovitvijo bolezni navaja okoli polovica bolnic z rakom rodil, večkrat mlajše in ob zmanjšani zmožnosti funkcioniranja. Strah pred diagnostičnimi pregledi in strah pred ponovitvijo navajajo bolnice tudi več let po zaključenem zdravljenju. Tudi leta po zaključenem zdravljenju so lahko preokupirane z vrednostmi CA 125, predvsem ob večjem tveganju za ponovitev. Pri nekaj manj kot tretjini bolnic z rakom jajčnikov je izražen strah pred nadaljnjih potekom bolezni tudi po več letih, bolj ranljive so gospe s ponovitvami bolezni.

Notranjih in zunanjih sprožilci lahko strah pred ponovitvijo bolezni pomembno ojačajo. Bolnice navajajo stopnjevan strah v situacijah, ko zaznajo v telesu nov simptom; pred kontrolnimi pregledi; kadar kdo v socialnem okolju (ponovno) zboli ali umre in ob razmišljanju v zvezi z lastno prihodnostjo. V klinični praksi pogosto bolnice iščejo strokovno pomoč v obdobju po zaključenem zdravljenju.

Telesna samopodoba, doživljanje ženskosti in spolnost

Bolezen rak in zdravljenje sta povezana s številnimi telesnimi posledicami, kot so utrudljivost, bolečine, kognitivne težave, urološke težave, spremembe nožnice, periferna nevropatija, prezgodnja menopavza z vročinskimi oblivi, nihanji razpoloženja in nespečnostjo, zmanjšan libido, povečanje telesne teže.

Zdravljenje raka jajčnikov pa ima velik vpliv na intimnost in spolnost funkcioniranje. Ženski spolni organi določajo zmožnost biti mama, ženska, spolno bitje. Izguba teh organov lahko pomembno vpliva na pogled ženske nase. Ob tem se bolnice doživljajo manj ženstvene, manj seksualno atraktivne, spremeni se telesna samopodoba, lahko se doživljajo kot drugačne od drugih žensk, da »niso cele«, »niso ženska«, da so nevredne, nezadostne, izražajo strah pred zavrnitvijo s strani partnerja.

Telesni, psihološki in socialni dejavniki pa vplivajo tudi na težave na področju spolnosti. Na telesnem področju so v ospredju skrbi zaradi zmanjšane seksualne aktivnosti, spremembe vagine, bolečine ob spolnem odnosu. V psihološki dimenziji je pogosta skrb zmanjšana želja po spolnosti, spremenjena telesna podoba, anksioznost, vezana na spolni odnos. Lahko se pojavlja strah pred poškodbami, bolečino ali ponovitvijo bolezni ob spolnih odnosih. V socialni dimenziji pa je v ospredju težave pri ohranjanju predbolezenske spolne vloge, emocionalno distanciranje od partnerja, zaznana sprememba v partnerjevi želji po spolnosti.

Skrb za psihosocialne potrebe bolnic z rakom jajčnikov je pomemben del celostne obravnave

Osnovna skrb za bolnikove psihosocialne potrebe je naloga vseh zdravstvenih delavcev, vključenih v obravnavo bolnic z rakom jajčnikov. Osnovna skrb za psihosocialne potrebe pomeni, da skrbimo za učinkovito komunikacijo, ustrezno informiranje, empatičen odnos in osnovno čustveno podporo.

Za učinkovito spoprijemanje z boleznijo potrebujejo bolnice z rakom ustrezne informacije; bolnicam je najpomembnejši vir individualni razgovor z zdravnikom, informacije pa iščejo tudi po knjižicah in spletu.

Pogosta nezadovoljena potreba bolnic z rakom jajčnikov je potreba po pogovoru o težavah v spolnosti; komunikacija o tem je pomembna, saj je mogoče nekatere težave obvladovati z relativno enostavnimi intervencijami. Na področje spolnosti delujejo številni psihološki dejavniki, ki jih je moč v

kliničnopsiholoških in psihiatričnih ambulantah ustrezno obravnavati; ob bolj kompleksnih težavah je smiselna tudi nadaljnja obravnava v ambulanti za spolno zdravje.

V klinični praksi se pogosto izkaže velika stiska bolnic po zaključenem specifičnem onkološkem zdravljenju, pomen prve kontrole ter nadaljnje spremljanje, ko se kontrolni pregledi redčijo; tako v smislu podpore bolnici pri obvladovanju težav, ki so posledica zdravljenja, kot tudi pri podpori čustvenemu doživljanju, predvsem obvladovanju strahu pred ponovitvijo bolezni, in nenazadnje pri načrtovanju celostne rehabilitacije.

Psihoonkološka obravnava za bolnice z ginekološkim rakom

Kadar bolnica doživlja globljo čustveno stisko, je indicirana napotitev v strokovno kliničnopsihološko in / ali psihiatrično obravnavo. Pri zmanjševanju čustvene stiske in izboljšanju kakovosti življenja bolnikov z rakom so z dokazi podprte krizne intervencije, psihoedukacija, suportivna psihoterapija, skupinska psihoterapija, kognitivno vedenjska terapija, kliničnopsihološko svetovanje, ob hujših stiskah je ob psihoterapevtski obravnavi indicirana tudi psihofarmakoterapija.

Kognitivno vedenjske terapije so najbolj podprte z dokazi pri obravnavi depresivnosti, anksioznosti, strahu pred ponovitvijo bolezni, spoprijemanju z kronično utrudljivostjo, bolečinami. Vedenjske terapije se usmerjajo na spremembo v vzorcih vedenja in preko tega vpliva na vzorce razmišljanja in doživljanja (npr. preko vedenjskih eksperimentov, trening asertivnosti, sprostivne tehnike). Kognitivne terapije se usmerjajo v prepoznavanje, spreminjanje ali sprejemanje manj funkcionalnih misli in prepričanj. Poleg »klasičnih« kognitivno vedenjskih pristopov so z dokazi podprte tudi t.i. kognitivno vedenjske terapije tretjega reda, kot so čuječnost, metakognitivna terapija, terapija sprejemanja in predanosti.

Posebej je potrebno poudariti, da je pomembno orodje pri vseh psihoterapevtskih in farmakoterapevtskih obravnavah dober terapevtski odnos bolnica-terapevt.

Na Oddelku za psihoonkologijo se lahko bolnice z rakom jajčnikov vključijo v kliničnopsihološko in psihiatrično pomoč za obravnavo vsebin, vezanih na raka in v času zdravljenja raka. Kliničnopsihološka obravnava je prav tako dostopna v več drugih bolnišnicah, kjer zdravijo raka; psihiatrična obravnava pa kot konziliarna služba v nekaterih bolnišnicah. Obravnava pri psihiatru in kliničnem psihologu je možna v različnih slovenskih regijah v okviru Centrov za duševno zdravje odraslih, ki delujejo v okviru ZD. Še vedno pa ostaja v celostni obravnavi bolnikov z rakom v Sloveniji izziv pravočasno prepoznavanje stiske ter predvsem krepitev mreže strokovnjakov kliničnopsihološke in / ali psihiatrične stroke, ki bi zagotovila dostopnost ustrezne strokovne obravnave – takrat, ko jo bolnica potrebuje.

Zaključek

Rak jajčnikov in njegovo zdravljenje poseže na številna področja življenja bolnice in njene družine. Celostna obravnava bolnic vključuje skrb za njihove psihosocialne potrebe in sicer na vseh ravneh zdravljenja in rehabilitacije. Ustrezne informacije, empatičen odnos, osnovna čustvena podpora in učinkovita komunikacija so naloga vseh zdravstvenih delavcev. Od psihoterapevtskih intervencij so najbolj z dokazi podprte kognitivno vedenjske terapije. Pomembno pa je prepoznati bolnice, ki doživljajo globljo stisko, in njihova napotitev v ustrezne službe pomoči. Izziv ostaja zagotavljanje ustrezne mreže kliničnopsihološke in / ali psihiatrične obravnave za bolnice in njihove svojce.

Literatura:

1. Yeoh SA, Webb S, Phillips A, Li LSK, Kumar S. Psychosocial interventions for ovarian cancer survivors: A systematic review. *Psychooncology*. 2024 Jan;33(1):e6280.
2. Hopkins TG, Stavrika G, Gabra H, Fallowfield L, Hood C, Blagden S. Sexual activity and functioning in ovarian cancer survivors: an internet-based evaluation. *Climacteric*. 2015 Feb;18(1):94-8.
3. Anghel T, Bratu LM, Costea I, Albai O, Marinca A, et.al. Review of Psychological Interventions in Oncology: Current Trends and Future Directions. *Medicina* 2025, 61, 279.
4. Roland KB, Rodriguez JL, Rees Patterson J, et.al. A literature review of the social and psychological needs of ovarian cancer survivors. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Control, Division of Cancer Prevention and Control. *Psychooncology*. 2013 November; 22(11): 2408–2418.
5. Boding SA, Russell H, Knoetze R, Wilson L, et.al. ‘Sometimes I can't look in the mirror’: Recognising the importance of the sociocultural context in patient experiences of sexuality, relationships and body image after ovarian cancer. *Eur J Cancer Care*. 2022;31:e13645.
6. Osann K, Wenzel L, McKinney C, Wagner L, Cella D, Fulci G, et al. Fear of recurrence, emotional well-being and quality of life among long-term advanced ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2023;171:151–8.
7. Donovan HS, Hagan TL. Gynecologic Cancer. In: Holland JC, Breitbart WS, Butow PN, Jacobsen PB, Loscalzo MJ, McCorkle R, eds. *Psycho-Oncology*. Oxford: Oxford University Press, 2015: 121-127.

Rehabilitacija medeničnega dna – ali so Keglove vaje res primerne za vse bolnice?

Pelvic floor rehabilitation – are Kegel exercises really suitable for all patients?

Maja Frangež

Povzetek: Rehabilitacija medeničnega dna predstavlja pomembno področje sodobne rehabilitacije in ginekologije, saj disfunkcija medeničnega dna lahko vpliva na kakovost življenja posameznika in zato zahteva integriran model obravnave. Mišice medeničnega dna imajo pomembno vlogo pri podpori medeničnih organov, kontinenci urina in blata, velikokrat pa pozabimo tudi na vlogo pri stabilizaciji trupa, vplivu na vzorec dihanja in povezavo z bolečino v križu. V zadnjih letih raziskave poudarjajo pomen celostnega pristopa, ki združuje telesno, funkcionalno in psihosocialno komponento okrevanja. Rehabilitacija tako vključuje različne terapevtske pristope, kot so vadba za krepitev mišic medeničnega dna, biofeedback, elektrostimulacija, kognitivna terapija, vedno bolj pa tudi v vezivno tkivo usmerjena vadba z različnimi oblikami miofascijalnega sproščanja in manualna terapija. Najnovejša znanstvena dognanja portjujejo, da je fascija ključnega pomena za zaznavanje našega telesa, mišice ne morejo funkcionirati ali vzdeževati svoje oblike brez fascijalnega tkiva. Fascija daje telesu informacije o gibanju, položaju telesa, ter informacije o bolečini, saj število receptorjev v fasciji presega število receptorjev v mišičnem tkivu. Pričakovati je, da bosta v vezivno tkivo usmerjena vadba in fascijalne tehnike v kratkem postale sestavni del večine modernih konceptov gibanja in tudi obravnave medeničnega dna.

Ključne besede: medenično dno, fascija, miofascijalne linije, rehabilitacija, notranja enota telesa, nevromišična kontrola

Key words: pelvic floor, fascia, miofascial lines, rehabilitation, inner core, neuromuscular control

Funkcionalno medenično dno

Ko govorimo o funkcionalnem medeničnem dnu poleg mišičnih komponent omenjamo tudi fascijalne komponente, torej trodimenzionalno mrežo vezivnega tkiva in pa fascijalne povezave s trupom, spodnjimi udi in dihanjem.

1. MIŠIČNE KOMPONENTE – sposobne krčenja in sproščanja
2. FASCIJALNE KOMPONENTE – omogočajo elastično in prilagodljivo medenično dno
3. FASCIJALNE POVEZAVE – 3D miofascijalna struktura

Terapevtski program, ki vključuje vadbo mišic medeničnega dna, temelji na konceptu motoričnega učenja in nevromišične kontrole in ga lahko razdelimo v faze:

- **Faza 1: Razumevanje** – pacientke morajo razumeti, kje se nahajajo mišice medeničnega dna in kakšna je njihova funkcija.
- **Faza 2: »Kje je moje medenično dno?«** – pacientke potrebujejo čas, pogosto pa potrebujejo tudi povratne informacije ter pripravo preko izboljšanja propriocepcije, zaznavanja asimetrij telesne drže. Ključne so komponente čutnega zaznavanja.

- **Faza 3: Obvladano dihanje**
- **Faza 4: Učenje** – pacientke se morajo naučiti pravilno izvajati krčenje in sproščanje mišic medeničnega dna, fascijalnega sproščanja in raztezanja, povrnitve elastične odzivnosti.

Trening medeničnega dna tako vključuje vaje za zdrav tonus (tonizacija tkiv), občutenje, sproščanje, raztezanje in trening – krepitev mišic.

Fascija in v vezivno tkivo usmerjena vadba

Fascija je tridimenzionalna mreža vezaivnega tkiva, ki prepleta naše telo. Vključuje vso fibrozno in kolagensko tkivo. Sem sodijo tetive, ligamenti, sklepne kapsule, ovojnice notranjih organov in vezivo ki prepleta in obdaja mišično tkivo. Vsakdo od nas "nosi" v svojem telesu med 18 do 23 kg vezivnega tkiva. Fascija skladišči četrtno celotne količine vode v našem telesu in ima funkcijo oskrbe celic in organov s hranilnimi snovmi. Odziva se na stres in ima sposobnost adaptacije. Fascija ima sposobnost kontinuirane prenove, po enem letu se zamenja (angl. collagen turnover) približno polovica kolagenskih vlaken v našem telesu (6).

Poskočna lahkotnost gazele, prožna in prilagodljiva moč panterja in elastičnost bambusa – vse to so kvalitete, ki jih ima tudi naše vezivno tkivo – fascija. Fascija pri človeku ima podobne sposobnosti shranjevanja kinetične energije kot jo ima fascija pri kengurujih in gazelah. Fascija je mreža kolagenskih vlaken, ki prepleta in povezuje različne dele naših teles, mišice, kosti ter organe. Pomen fascije in vloga, ki jo igra v naših telesih, sta bila dolgo podcenjevana s strani raziskovalcev in strokovnjakov s področja gibanja in rehabilitacije. Vedno več raziskav potrjuje, da ima fascija pomembno vlogo pri prenosu sil po telesu in je zato ključna za fleksibilnost, prilagodljivost in elastičnost ter izredno zmogljivost našega telesa.

Fascial Fitness® (fascijalni fitnes) je koncept holistične vadbe, ki je podprt z raziskavami, predvsem raziskavo Dr. Roberta Schleipa in njegove raziskovalne skupine "Fascia Research Group" na univerzi Ulm, v Nemčiji, ter drugih pomembnih mednarodnih raziskovalcev, športnih znanstvenikov in strokovnjakov s področja gibanja in rehabilitacije s celotnega sveta.

Dobro trenirano vezivno tkivo je elastično in prožno ter hkrati močno in odporno na poškodbe. Program vadbe fascijalnega fitnesa si prizadeva optimizirati lastnosti našega vezivnega tkiva.

Fascijalno tkivo je ključno pri vsakem našem gibu. Ena izmed njenih edinstvenih lastnosti/značilnosti je, da ima številne receptorje za raztezanje. To dela fascijo za enega izmed naših najpomembnejših senzoričnih organov za propriocepcijo. Dobro trenirana fascija lahko vpliva na zmanjšanje bolečin in prispeva k dobremu počutju.

Fascial Fitness® (fascijalni fitnes) kocept vadbe je sestavljen iz štirih principov:

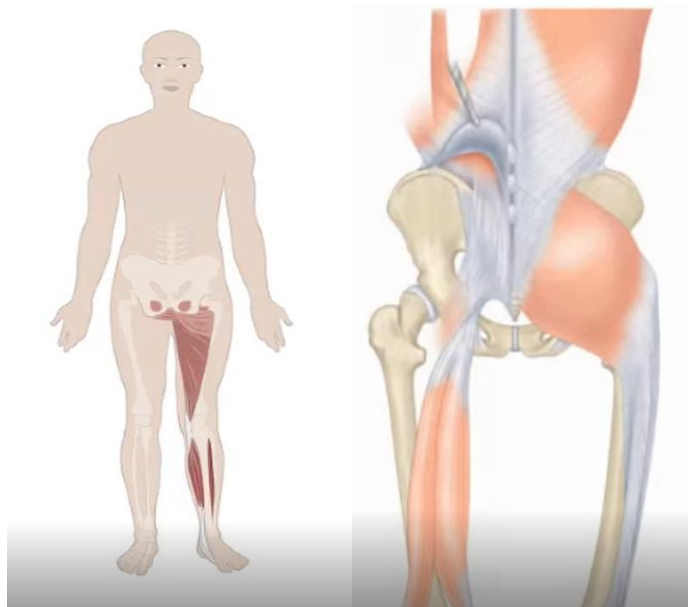
1. Fascijalno sproščanje (angl. fascial release)
2. Fascijalno raztezanje (angl. fascial stretch)
3. Povrnitev elastične odzivnosti (angl. rebound elasticity)
4. Čutno zaznavanje (angl. sensory refinement)

Miofascijalne linije

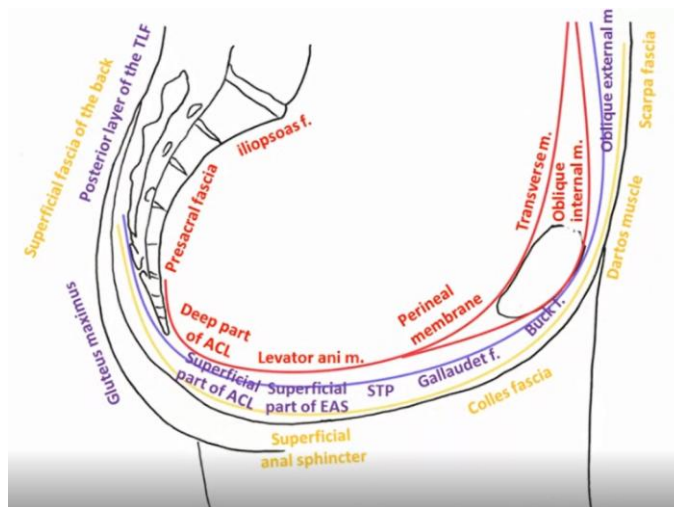
V zadnjih letih se zdravljenje, usmerjeno v vezivno tkivo, pri mišično-kostnih obolenjih vedno več uporablja, verjetno zaradi porasta znanstvenih dokazov obstoja kontraktilnih celic (miofibroblastov), prostih živčnih končičev in mehanoreceptorjev v fasciji, ki dokazujejo, da ta igra veliko vlogo pri aktivni mehanski vlogi in propriopciji. Uporablja se koncept miofascijalnih linij, ki izvira iz domneve, da mišice v telesu ne delujejo kot samostojne enote, temveč so del miofascijalnih linij, povezav mišičnih in fascijalnih tkiv med različnimi točkami skeleta. Naloga fascije je povezovanje celega telesa in prenašanje mehanskih sil, dinamična stabilizacija in posredovanje gibanja od glave do pet. Vpliva tudi na zaznavanje telesa, prostora in organizacijo gibanja ter je s tem tudi odgovorna za različna mišično-kostna obolenja in bolečino, ki se prek njih prenaša v oddaljene anatomske strukture. Myers je empirično definiral 12 miofascijalnih meridianov (linij), ki temeljijo na zahodni anatomiji, nekatere pa se prekrivajo z akupunkturnimi. Glede na sistematično študijo iz leta 2016, v katero so bile vključene študije z anatomske disekcijami na kadavrih, so trdno dokazali obstoj zadnje površinske linije (angl. superficial back line), zadnje funkcionalne linije (angl. back functional line) in sprednje funkcionalne linije (angl. front functional line), srednje do trdno so dokazali dele spiralne linije (angl. spiral line) in lateralno linijo (angl. lateral line).

VERIGA: stopalni lok – adduktorji – medenično dno (globoka sprednja linija – miofascijalna veriga)

- Notranji del stopalnega loka
- Notranja stran goleni
- Koleno s sklepno kapsulo
- Notranje stegenske mišice- adduktorji
- Medenično dno



Slika 1: spodnji del globoke sprednje linije, povzeto po Myers T.



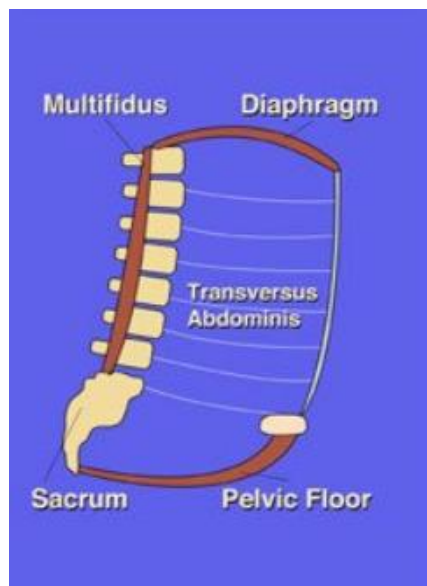
Miofascijalna bolečina v medenici

Miofascijalna bolečina v medenici se nanaša na bolečino v mišicah medeničnega dna, vezivnem tkivu medeničnega dna in okolnih fascijah. Tipne so lahko trakaste zadebelitve fascije in miofascijalne prožilne točke, ki prenašajo bolečino do specifičnih področij- suprapubično, do spodnjega dela abdomna, zadnje in notranje strani stegen, glutealno in do križa, ko izzovemo pritisk nanje. Bolečina je lahko konstantna ali intermitentna, v mirovanju ali pri aktivnosti in najpogosteje opisana kot pekoča, globoka. Posamezniki s kronično bolečino v predelu medenice pogosto poročajo o bolečini, ki sega od popka do vrha stegen ali genitalnega predela. Zaradi lokacije medenične bolečine se ženske obrnejo na ginekologa v prepričanju, da je vir njihovega nelagodja v jajčnikih ali maternici. Vendar pa je medenična bolečina večplasten sindrom, ki vključuje več sistemov, vključno z gastroenterološkim, urološkim, ginekološkim, onkološkim, mišično-kostnim in psihološkim. Pri jemanju anamneze in pregledu je potrebno upoštevati tudi te.

Pri bolečini v predelu medenice je tako treba pomisliti tudi na miofascijalno bolečino v medenici. Raziskave potrjujejo tudi klinični pomen vpliva hormonov na fascijo. Spremembe na nivoju vezivnega tkiva so opisane med menstrualnim ciklom, nosečnostjo in uporabi hormonskih zdravil pri pacientkah z rakom dojke. V literaturi so opisani vplivi estrogena, progesterona, androgenov in relaksina na vezivno tkivo.

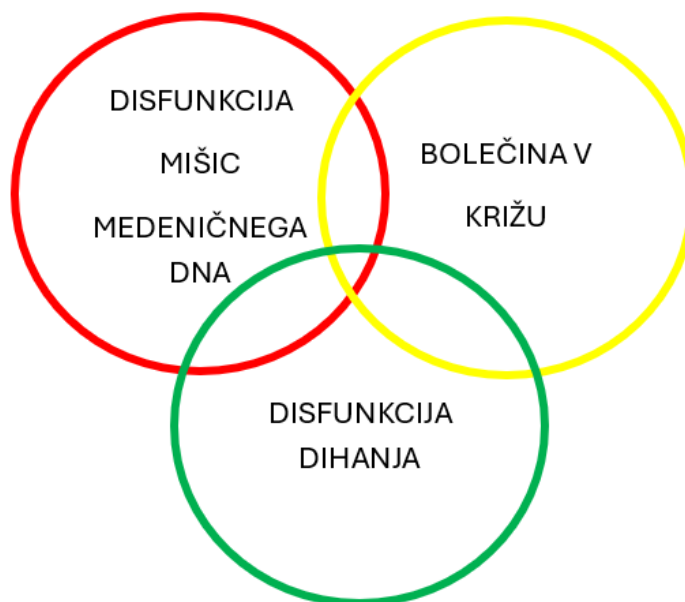
Fascijalne povezave medeničnega dna in dihanja

Naša notranja enota telesa se nahaja med diafragmo, medeničnim dnom, globokimi trebušnimi (m. transversus abdominis) in globokimi obhrbteničnimi mišicami (m. multifidi). Raziskave so pokazale, da je za ponovno vzpostavitev funkcije notranje enote telesa ključnega pomena trening usklajenega krčenja in sproščanja teh mišic in vzpostavitev ustrezne nevromišične kontrole. Zato najprej govorimo o treningu mišic (vzpostavitev nevronske povezave) in nato o krepitvi notranje enote telesa. Ključno je torej pravilno zaporedje in časovna usklajenost aktivacije mišic. Klinična opažanja kažejo, da lahko tudi visceralna bolečina (iz črevesja, maternice, mehurja) zavira optimalno delovanje mišic notranje enote telesa. Po sodobni teoriji motorične kontrole težava izhaja iz motene komunikacije med možgani in mišicami notranje enote telesa – gre torej za težavo v načrtovanju gibanja (angl. motor planning problem).



Slika 2. Notranja enota telesa, povzeto po D. Lee

V klinični praksi pogosto obravnavamo paciente s kombinacijo motenj v večih delih telesa, ki skupaj vplivajo na mišično-kostni, urogenekološki in dihalni sistem. Multicentrična študija na Nizozemskem je preučevala, kako pogosta je kombinacija bolečine v križu in stresne urinske inkontinence. V študiji, ki je zajela 66 bolnikov, jih je 52 % poročalo o kombinaciji bolečine v križu in neke oblike disfunkcije medeničnega dna (urinska inkontinenca, spolna disfunkcija, zaprtje). Od teh 52 % jih je 82 % navedlo, da so se njihovi simptomi začeli bodisi z bolečino v križu, bodisi z bolečino v medeničnem obroču.



Slika 2: integriran model obravnave, povzeto po D. Lee

Zaključek

Vloga fascije in fascijalnih povezav v rehabilitaciji medeničnega dna postaja vse bolj prepoznana pri razumevanju funkcionalne integracije medeničnega dna s celotnim telesom. Medenično dno ne deluje izolirano, temveč kot del kompleksnega miofascialnega sistema, ki vključuje trebušno steno, diafragma, globoke trebušne in obhrbtenične mišice in fascijalne povezave. Upoštevanje teh povezav omogoča bolj celostni pristop k diagnostiki in terapiji, kar lahko bistveno izboljša izide rehabilitacije. Vključevanje teh konceptov v klinično prakso zahteva razumevanje anatomije, biomehanike in nevromišične kontrole. Nadaljnje raziskave na področju fascijalnih povezav medeničnega dna, bi lahko pripomogle k razvoju bolj učinkovitih terapevtskih pristopov za obravnavo disfunkcij medeničnega dna.

Literatura:

1. Schleip R. Fascial Fitness: How to be resilient, elegant and dynamic in everyday life and sport. Lotus Publishing.
2. Sawicki GS, Lewis CL, Ferris DP. It pays to have a spring in your step. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009 July, 37(3):130.
3. Thomas W. Myers. Anatomy trains: Myofascial Meridians for Manual and Movement Therapists, 2009.
4. Wilke, J., Krause, F., Vogt, L., & Banzer, W. (2016). What Is Evidence-Based About Myofascial Chains: A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(3), 454–461.
5. Spitznagle, T. M., & McCurdy Robinson, C. (2014). Myofascial Pelvic Pain. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 41(3), 409–432.
6. Fede C. et al. Sensitivity of the fasciae to sex hormone levels: Modulation of collagen I, collagen III, and fibrillin production. *Plos One.* 2019;14(9):1-12.
7. Bernrds ATM, Bergmans BCM, Slieker-ten Hove MC, Staal JB, de Bie RA, Hendriks EJM. Dutch guidelines for physiotherapy in patients with stress urinary incontinence: an update. *Int Urogynecol J.* 2014;25:171-179.

Telesna aktivnost v menopavzi

Physical activity in menopause

Mojca Rostohar

Povzetek: Menopavza predstavlja pomembno prelomnico v življenju ženske, saj hormonske spremembe vplivajo na telesno sestavo, kostno gostoto, mišično moč, srčno-žilno zdravje in psihofizično počutje. Telesna aktivnost se v tem obdobju izkazuje kot ena najučinkovitejših nefarmakoloških intervencij, ki zmanjšuje intenzivnost vazomotornih simptomov, upočasni izgubo kostne mase, izboljša mišično-skeletno funkcijo, zmanjša tveganje za metabolični sindrom in kardiovaskularne bolezni ter ugodno vpliva na duševno zdravje in kakovost življenja. Podobna priporočila veljajo tudi za onkološke bolnice, kjer vadba zmanjšuje utrujenost, izboljšuje telesno pripravljenost in pospešuje celostno rehabilitacijo. Pri mlajših bolnicah je poudarek na ohranjanju kostne in mišične mase ter povratku v aktivno življenje, medtem ko je pri starejših večji pomen namenjen preprečevanju padcev, obvladovanju kroničnih bolezni in ohranjanju samostojnosti. Pravilno načrtovana vadba mora vključevati aerobne, krepilne, koordinacijske in raztezne elemente ter biti prilagojena individualnim potrebam in zdravstvenemu stanju ženske.

Ključne besede: kakovost življenja, aktivno staranje, vadba za moč, mišično-skeletno zdravje, onkološka vadba

Keywords: quality of life, active ageing, strength training, musculoskeletal health, exercise oncology

Uvod

Menopavza je naraven biološki proces, ki označuje konec reproduktivnega obdobja ženske in se običajno pojavi med 45. in 55. letom starosti. Zmanjševanje ravni estrogena in progesterona vpliva na številne telesne funkcije – od telesne sestave in metabolizma do srčno-žilnega zdravja, mišično-skeletne funkcije in psihofizičnega počutja. To obdobje prinaša povečano tveganje za osteoporozo, sarkopenijo, metabolični sindrom, kardiovaskularne bolezni ter zmanjšano kakovost življenja.

Telesna aktivnost se v tem obdobju izkazuje kot ena ključnih nefarmakoloških intervencij, saj pomembno prispeva k preprečevanju in obvladovanju številnih simptomov in dolgoročnih posledic menopavze. Ustrezno strukturirana in redna vadba lahko vpliva tako na fizične kot tudi na psihološke in socialne vidike zdravja.

Vloga telesne aktivnosti

Telesna aktivnost je ena najpomembnejših nefarmakoloških intervencij, ki dokazano zmanjšuje intenzivnost in pogostost menopavzalnih simptomov ter dolgoročno prispeva k ohranjanju zdravja. Redna vadba lajša vazomotorne simptome, varuje kostno in mišično-skeletno zdravje (upočasnjuje izgubo kostne mase, zmanjšuje tveganje za osteoporozo in padce ter izboljšuje mišično moč), krepi presnovno in srčno-žilno zdravje – znižuje tveganje za hipertenzijo, dislipidemijo, debelost in sladkorno bolezen tipa 2, pozitivno vpliva na duševno zdravje in nenazadnje izboljšuje kakovost življenja.

Učinki telesne aktivnosti na zdravje v menopavzi

Mišično-skeletni sistem

Hormonske spremembe vodijo v pospešeno izgubo kostne gostote in zmanjševanje mišične mase. Posledično se poveča tveganje za osteoporozo, zlome in zmanjšano funkcionalnost. Redna vadba, zlasti vadba za moč, dokazano upočasni izgubo kostne mase ter izboljša mišično moč in ravnotežje, kar zmanjšuje tveganje za padce in zlome. Poleg tega vaje, ki vključujejo udarne obremenitve (npr. hoja, tek, ples), spodbujajo kostno remodelacijo in so učinkovita preventiva pred osteoporozo.

Presnovno in srčno-žilno zdravje

Menopavza je povezana s spremembami v presnovi maščob in glukoze, večjo visceralno debelostjo in tveganjem za metabolični sindrom. Prospektivne raziskave kažejo, da telesna aktivnost pomembno izboljšuje presnovne parametre, vključno z inzulinsko senzitivnostjo, lipidnim profilom in krvnim tlakom. Aerobna vadba ima osrednjo vlogo pri preprečevanju srčno-žilnih bolezni, ki so vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti žensk po menopavzi.

Duševno zdravje in kakovost življenja

Redna telesna aktivnost zmanjšuje intenzivnost vazomotornih simptomov ter izboljšuje razpoloženje in samopodobo. Vadba deluje kot naravni antidepresiv, saj spodbuja izločanje endorfinov, serotoninina in dopamina. Poleg tega telesna aktivnost prispeva k večji socialni vključenosti in povezanosti, kar je pomemben varovalni dejavnik duševnega zdravja.

Kognitivne funkcije

V menopavzi se pri nekaterih ženskah pojavijo težave s koncentracijo in spominom. Čeprav so dokazi še v razvoju, kažejo študije, da redna aerobna vadba spodbuja nevroplastičnost, izboljšuje prekrvavitev možganov in lahko upočasni kognitivni upad. S tem telesna aktivnost prispeva k ohranjanju neodvisnosti in aktivnega staranja.

Vrste telesne aktivnosti in njihovi učinki

Aerobna vadba

Aerobna dejavnost, kot so hitra hoja, kolesarjenje, plavanje ali ples, je temeljni del vadbenega programa v menopavzi. Dokazano izboljšuje srčno-žilno kapaciteto, presnovo glukoze in telesno sestavo ter zmanjšuje intenzivnost vazomotornih simptomov. Redna aerobna vadba spodbuja tudi vzdržljivost in splošno vitalnost.

Vadba za moč

Vadba za moč je ključna za preprečevanje sarkopenije in osteoporoze. Programi z obremenitvami, uporabo elastičnih ali lastno telesno težo povečajo mišično maso in kostno gostoto. S tem se izboljša funkcionalna sposobnost, ravnotežje in zmanjšuje tveganje za padce. Vadba za moč mora biti vključena vsaj dvakrat tedensko in prilagojena individualnim zmognostim.

Koordinacijske in ravnotežne vaje

S staranjem in hormonskimi spremembami se poveča tveganje za motnje ravnotežja in padce. Koordinacijske in ravnotežne vaje kot je npr. tai chi, vaje na nestabilnih podlagah, funkcionalne vadbe/naloge ali ples izboljšujejo propriocepcijo, stabilnost in zmožnost hitrega odzivanja na spremembe okolja. To je ključno za preprečevanje padcev in poškodb, ki so pri ženskah po menopavzi pogoste zaradi osteoporoze. Redna vadba, ki vključuje ravnotežne elemente, dopolnjuje učinke krepilnih in aerobnih vaj ter prispeva k ohranjanju samostojnosti.

Raztezne vaje

Raztezne vaje pomagajo ohranяти gibljivost, zmanjšujejo mišično napetost in lajšajo občutek togosti, ki se lahko poveča zaradi hormonskih sprememb in zmanjšane telesne aktivnosti. Priporočljivo je vključevanje statičnega in dinamičnega raztezanja, posebej po krepilni vadbi, saj to podpira regeneracijo mišic in zmanjšuje tveganje za nadaljne poškodbe.

Joga in čuječnostne oblike vadbe

Joga je učinkovita dopolnilna oblika vadbe za ženske v menopavzi. Poleg izboljšanja gibljivosti in ravnotežja zmanjšuje stres, tesnobo in intenzivnost vazomotornih simptomov ter izboljšuje kakovost spanja. Kombinacija telesnih položajev, dihalnih vaj in meditacije podpira celostno dobrobit in spodbuja samoregulacijo. Joga se zato vse pogostejše priporoča kot del celostnega programa vadbe v menopavzi.

Vadba mišic medeničnega dna

Vadba mišic medeničnega dna je pomemben del vadbenega programa za ženske v menopavzi, saj hormonske spremembe, staranje in pogosta sočasna prisotnost uroloških ali ginekoloških težav povečujejo tveganje za urinsko inkontinenco, prolaps medeničnih organov in zmanjšano spolno funkcijo. Redna in pravilno vodena vadba mišic medeničnega dna lahko zmanjša pogostost in resnost inkontinence, izboljša podporo medeničnih organov ter pozitivno vpliva na spolno zdravje in kakovost življenja.

Za optimalne učinke je potrebna individualna in strokovno vodena izvedba, saj številne ženske ne znajo pravilno aktivirati mišic medeničnega dna. Ustrezno usposobljen/a fizioterapevt/ka ali ginekolog/inja lahko s kliničnim pregledom, biofeedbackom in/ali elektromiografijo zagotovi pravilnost izvajanja vaj, kar je nujno za dolgoročno učinkovitost.

Vadba mišic medeničnega dna je še posebej pomembna pri ginekološko-onkoloških bolnicah po operacijah ali radioterapiji, kjer lahko zmanjša težave z inkontinenco in izboljša celostno rehabilitacijo.

Kombinirani programi

Najboljši učinki se dosega s kombinacijo aerobnih, krepilnih, koordinacijskih in razteznih vaj. Sistematični pregledi potrjujejo, da so programi, ki združujejo različne oblike vadbe, najbolj učinkoviti za izboljšanje telesnega in duševnega zdravja ter kakovosti življenja v menopavzi.

Smernice in priporočila

Svetovna zdravstvena organizacija v zadnjih smernicah iz leta 2020 priporoča odraslim vsaj 150–300 minut zmerno intenzivne ali 75–150 minut visoko intenzivne aerobne aktivnosti tedensko, dopolnjene z vadbo za moč dvakrat tedensko. Za ženske v menopavzi so posebej pomembne še vaje za ravnotežje in koordinacijo.

Pri načrtovanju vadbenega programa je nujna individualizacija glede na zdravstveno stanje, telesno pripravljenost, prisotne simptome in osebne cilje. Vadba mora biti progresivna, redna in varna. Posebna pozornost je potrebna pri ženskah z osteoporozo, srčno-žilnimi boleznimi ali kroničnimi bolečinami, kjer je nujno strokovno vodstvo. Za onkološke bolnice veljajo načeloma enaka priporočila kot za splošno populacijo žensk v menopavzi, vendar mora biti vadba individualizirana glede na vrsto opravljenega zdravljenja ter morebitne pozne posledice, kot so limfedem, utrujenost, omejena gibljivost ali bolečine, in prilagojena trenutnemu funkcionalnemu stanju posameznice.

Zaključek

Telesna aktivnost v menopavzi je ena izmed najučinkovitejših nefarmakoloških strategij za obvladovanje simptomov in preprečevanje dolgoročnih zapletov in presega zgolj obvladovanje simptomov, saj predstavlja celostno strategijo za aktivno staranje, ohranjanje telesne in duševne vitalnosti ter zmanjševanje tveganja za kronične bolezni. Integracija redne, strukturirane in prilagojene telesne aktivnosti v vsakodnevno življenje žensk v menopavzi ima ključen vpliv na njihovo zdravje in kakovost življenja.

Literatura:

1. Brennen R, Lin KY, Denehy L, Frawley HC. The effect of pelvic floor muscle interventions on pelvic floor dysfunction after gynecological cancer treatment: a systematic review. *Phys Ther.* 2020;100(8):1357-71.
2. Hulteen RM, Marlatt KL, Allerton TD, Lovre D. Detrimental changes in health during menopause: the role of physical activity. *Int J Sports Med.* 2023;44(6):389-96.
3. Hybholt M. Psychological and social health outcomes of physical activity around menopause: a scoping review of research. *Maturitas.* 2022;164:88-97.
4. Hyvärinen M, Juppi HK, Taskinen S, Karppinen JE, Karvinen S, Tammelin TH, et al. Metabolic health, menopause, and physical activity—a 4-year follow-up study. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(3):544-54.
5. Money A, MacKenzie A, Norman G, Eost-Telling C, Harris D, McDermott J, et al. The impact of physical activity and exercise interventions on symptoms for women experiencing menopause: overview of reviews. *BMC Women's Health.* 2024;24(1):399.
6. Nguyen TM, Do TTT, Tran TN, Kim JH. Exercise and quality of life in women with menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7049.
7. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.

Predstavitev programa OREH: od ideje do realizacije

Presentation of the OREH program: from idea to realization

Nikola Bešić

Povzetek: S pilotno raziskavo OREH (=Onkološka REHabilitacija) smo skušali v Sloveniji vzpostaviti celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk, kar nam žal ni uspelo. Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke je potekala v obdobju od leta 2019-2022. Pri komunikaciji z bolnicami je imela osrednjo vlogo koordinatorka za celostno rehabilitacijo. Konzilij OREH je na videokonferenci 3-krat pregledal dokumentacijo 300 bolnic iz interventne skupine in svetoval ukrepe. Na osnovi smernic in klinične poti za celostno rehabilitacijo smo bolnice napotili v mrežo izvajalcev. Ugotovili smo, da celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojk v primerjavi z običajno rehabilitacijo izboljša kakovost življenja, zmanjša težave in stranske učinke zdravljenja bolnic in zato skrajša bolniško odsotnost, poveča delovno zmožnost in zmanjša invalidnost. Če bi onkološko rehabilitacijo želeli sistematično vzpostaviti, bi bilo smiselno za vodjo imenovati specialista javnega zdravstva, saj je potrebno načrtno vzpostaviti financiranje storitev, kadrovska in prostorska organizacija, ter načrtovanje in spremljanje izvajanja.

Ključne besede: rak dojk, celostna rehabilitacija, pacientove potrebe, multidisciplinarno zdravljenje

Keywords: breast cancer, integrated rehabilitation, patients' needs, multidisciplinary treatment

Uvod

S pilotno raziskavo OREH (=Onkološka REHabilitacija) smo skušali v Sloveniji vzpostaviti celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk, kar nam žal ni uspelo. Celostna rehabilitacija mora vključevati medicinsko, psihološko, poklicno in socialno rehabilitacijo. Pametno je predvideti posledice zdravljenja, izvajati ukrepe za njihovo preprečitev in zgodaj zaznati zaplete in čim prej pričeti z rehabilitacijo. Smiselno je, če so rehabilitacije deležni vsi, ki jo potrebujejo.

Pilotni projekt OREH

Ministrstvo za zdravje (MZ) je leta 2017 imenovalo delovno skupino, ki je pod vodstvom doc. dr. Lorne Zdravca Zaletel v letu in pol pripravilo analizo stanja glede rehabilitacije bolnic z rakom dojk. Tako smo leta 2018 ugotovili, da rehabilitacije ne izvajamo za vse bolnice, ki bi jo potrebovale, rehabilitacija ni bila celostna, v Sloveniji ni bilo nobene klinične poti za rehabilitacijo bolnic z rakom dojk, niti na primarnem nivoju, niti na sekundarnem nivoju, niti na terciarnem nivoju obravnave. Spraševali smo se, če sploh zaznamo težave bolnic in v kolikšni meri izpeljemo rehabilitacijo. Spomladi leta 2019 je delovna skupina pripravila »Priporočila za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojke«. Jeseni leta 2019 smo pričeli z izvedbo ciljnega raziskovalnega projekta »Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019-2022«, ki sta ga financirali MZ in Agencija za raziskovanje Republike Slovenije (ARRS). Ob pripravi plana pilotnega projekta smo se odločili, da bomo v raziskavo vključili približno polovico bolnic mlajših od 65 let, ki jih v letu dni na novo pričnemo zdraviti na Onkološkem inštitutu (OI), kar je približno šestina vseh slovenskih bolnic. Zaradi izbruha pandemije COVID-19 sta nam MZ in ARRS odobrila dodatnih 12 mesecev daljši čas za oddajo zaključnega poročila, saj smo zaradi pandemije v letu 2020 v Sloveniji diagnosticirali in zdravili manj bolnic kot je bilo predvideno.

Protokol raziskave

Na predlog prejšnjega vodje Državnega programa za obvladovanje raka (DPOR) prof. dr. Branka Zakotnika je vodstvo OI že leta 2019 namensko zaposlilo koordinatorko za celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk na OI. Leta 2019 smo DMS Zlatko Mavrič pričeli dodatno usposabljanje za to zahtevno delo. V prvem letu izvedbe pilotne raziskave smo pripravili »Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojk« in »Klinično pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojk«. Vzpostavili smo tudi mrežo za izvajanje celostne rehabilitacije, zato smo organizirali predavanja na OI, v zdravstvenih domovih, na onkološkem vikendu in sklope 3-urnih popoldanskih predavanj preko videokonferenc (o utudljivosti, boleči rami, limfedemu, bolniški odsotnosti, prehrani bolnic, invalidskem upokojevanju in o odpravljanju težav zaradi hormonskega zdravljenja), ki jih je skupaj poslušalo več kot 1000 udeležencev.

V kontrolno skupino smo v prvem letu vključili 300 bolnic, v naslednjem letu pa 300 bolnic v interventno skupino. Koordinatorica za celostno rehabilitacijo je imela osrednjo vlogo pri komunikaciji z bolnicami. Ustanovili smo konzilij OREH, ki se je preko videokonference sestajal vsaka dva tedna in 3-krat (ob pričetku zdravljenja, pol leta in leto dni od pričetka zdravljenja) pregledal dokumentacijo bolnic iz interventne skupine in svetoval ukrepe. Na konziliju so bili prisotni koordinatorka za celostno rehabilitacijo, onkologi (kirurg, radioterapevt in internist onkolog), psiholog, fizioterapevt, nutricionist, anesteziolog, specialist družinske medicine, specialist medicinske rehabilitacije in fizikalne medicine, specialist medicine dela, ginekolog, nekajkrat tudi seksolog in vodja kineziologov, ter socialni delavec. Bistveno so k učinkovitemu delu konzilija pripomogli družinski zdravniki, ki so nas tudi naučili, na katere delavnice, ki jih izvajajo v Centrih za krepitev zdravja, lahko bolnice napotimo. Vse podatke o bolnikih smo imeli v podatkovni bazi REDCap, ki nam je omogočala tudi standardizirano pisanje mnenja konzilija in statistično analizo podatkov o učinkovitosti rehabilitacije. Mnenje konzilija smo vedno poslali izbranemu zdravniku, lečečemu onkologu in tudi bolniku.

Na osnovi smernic in klinične poti za celostno rehabilitacijo smo na OI lahko bolnico napotili na obravnavo k fizioterapevtu, na psihoterapijo, na oddelek za klinično prehrano, v ginekološko ambulantno, v protibolečinsko ambulantno in na akupunkturo. Preko videokonference so imele bolnice 2 x tedensko vadbo pod nadzorom kineziologa, enkrat tedensko delavnico joge in vsakih nekaj mesecev delavnico o zdravi prehrani, ki so jo vodile izkušene dietetičarke. V času izvajanja pilotnega projekta smo imeli 96-krat vadbo s kineziologom (povprečna udeležba 31 bolnic), 25-krat vadbo joge (povprečna udeležba 35) in 15-krat delavnico zdrave prehrane (povprečno 31 bolnic).

Bolnicam smo večinoma svetovali, naj gredo na posvet tudi k družinskemu zdravniku, ki jih je pogosto napotil na delavnice v Center za krepitev zdravja, ki delujejo v sklopu večine zdravstvenih domov. Veliko večino zaposlenih bolnic smo napotili na obravnavo v Center za poklicno Rehabilitacijo URI Soča. Zaradi limfedema in/ali težav z ramenskim sklepom smo bolnice na obravnavo lahko napotili tudi na Inštitut za medicinsko Rehabilitacijo UKC Ljubljana.

Rezultati raziskave

Ugotovili smo, da celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojk v primerjavi z običajno rehabilitacijo izboljša kakovost življenja, zmanjša težave bolnic z rakom dojk in zmanjša stranske učinke zdravljenja. Zato celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojk tudi skrajša bolniško odsotnost, poveča delovno zmožnost in zmanjša invalidnost leto dni po pričetku onkološkega zdravljenja. Interventna skupina bolnic je imela

povprečno za 50 koledarskih dni krajšo bolniško odsotnost kot kontrolna skupina! Edini iz Slovenije doslej smo imeli predavanje na letni konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO), saj so bili rezultati raziskave OREH tako zanimivi tudi za mednarodno strokovno javnost.

Vse cilje pilotne raziskave OREH smo uspešno realizirali. S pomočjo koordinatorke za celostno rehabilitacijo smo usmerili v mrežo izvajalcev 300 bolnic z rakom dojke. Ocenili smo ustreznost predlagane koordinacije celostne rehabilitacije, ustreznost vprašalnikov za triažiranje in delovanje že vzpostavljene mreže celostne rehabilitacije.

Kaj smo se v programu OREH naučili? Naš koncept celostne rehabilitacije je bil pravilen. Koordinatorica je bistveni sestavni del celostne rehabilitacije. Naš timski pristop je bil pravilen. Vprašalnik je bil predolg, zato smo ga skrajšali s 100 na 34 vprašanj. Pripravili smo nove publikacije z informacijami za bolnice in objavili tri članke v mednarodnih strokovnih revijah. V prvem članku smo poročali, da večji delež bolnic preneha kaditi in bolj zdravo živi, če so deležne celostne rehabilitacije. V drugem članku smo poročali o tem, da lahko s celostno rehabilitacijo zmanjšamo utrudljivost bolnic. V tretjem članku pa smo poročali, da s celostno in poklicno rehabilitacijo lahko skrajšamo bolniško odsotnost bolnic.

Ugotovili smo tudi kadrovske in finančne potrebe po posameznih sklopih celostne rehabilitacije, pripravili projekcijo potreb celostne rehabilitacije za celotno državo in predlagali ustrezno prilagoditev priporočil. Bolnice iz interventne skupine so imele na OI 2,4-krat zdravstvenih storitev več kot bolnice iz kontrolne skupine, kar pomeni, da bodo na nacionalni ravni potrebe po zdravstvenih storitvah onkološke rehabilitacije za 14,4-krat večje kot leta 2019. Predvidevali smo, da bo za izvedbo celostne rehabilitacije vseh onkoloških bolnikov potrebno 2-3-krat več zdravstvenih storitev v sklopu rehabilitacije kot doslej. Najbolj pereče je bilo pomanjkanje kliničnih psihologov, saj smo glede na število kliničnih psihologov na prebivalca zaostajali kar za 3 do 4-krat v primerjavi z Avstrijo ali Nemčijo. Prav izobrazba in zaposlitev teh kadrov bi tudi bistveno razbremenila potrebe po ostalih zdravstvenih storitvah v sklopu onkološke rehabilitacije, saj bi ustrezna psihoterapevtska obravnava bistveno zmanjšala stisko pacientov in s tem pritisk na ostale zdravstvene storitve in zdravstvene delavce, ki sedaj poleg svoje dejavnosti nudijo v veliki meri tudi psihično podporo bolnikom. Ker večine aktivnosti celostne rehabilitacije za bolnice z rakom dojke ni bilo mogoče izvajati na terciarnem nivoju, smo onkologi pričeli bistveno bolj sodelovati z družinskimi zdravniki in ob pomoči Nacionalnega inštituta za javno zdravje tudi s Centri za krepitev zdravja. Dosti bolj kot prej smo za namen celostne rehabilitacije uporabljali storitve telemedicine. Ocenjujemo, da se bo ta trend nadaljeval tudi v bodoče.

Zakaj ni uspelo vzpostaviti celostne rehabilitacije?

Ker je bilo neetično, da bi mlajše bolnice bile deležne celostne rehabilitacije, starejše od 65 let pa ne, smo na temelju sklepa s strani MZ imenovane delovne skupine za rehabilitacijo že med izvedbo pilotne raziskave pričeli izvajati celostno rehabilitacijo za dve tretjini bolnic vseh bolnic z OI, to je za tiste, ki so imele bolj intenzivno zdravljenje. To je bil maksimum, ki ga je zmogla opraviti v ta namen zaposlena koordinatorica za celostno rehabilitacijo. Žal ji je v letu 2023 tedanje vodstvo OI naložilo še številne druge zadolžitve, ki jih ni zmogla opravljati in posledično je prišlo do njene izgorelosti. Vodstvo OI kljub večkratnim pozivom ni nadomestilo manjkajoče koordinatorke na delovišču celostne rehabilitacije za raka dojke.

S strani MZ imenovana delovna skupina za rehabilitacijo bolnic z rakom dojke je predlagala, da bi bilo smiselno čim prej opredeliti nosilno organizacijo za onkološko celostno rehabilitacijo v Sloveniji, ki bi skrbela za učinkovito izobraževanje vseh zdravstvenih in ostalih sodelavcev, sprotno posodabljanje kliničnih smernic in kliničnih poti, vodenje razvoja onkološke rehabilitacije v Sloveniji, skrbela za povezavo med primarnim, sekundarnim in terciarnim nivojem, posodabljala storitev telemedicine in širila mrežo celostne rehabilitacije. Predlagali smo, da bi s sredstvi, ki jih OI dobi za terciarno dejavnost zagotoviti kadre za koordinacijo celostne onkološke rehabilitacije. Predlagali smo tudi formaliziranje izobrazbe diplomiranih medicinskih sester v „breast nurse“. Žal so naši predlogi naleteli na gluha ušesa in popolno blokado našega dela s strani predhodne strokovne direktorice OI izr. prof. dr. Irene Oblak, kar je vodilo v praktično zaustavitev delovanja celostne rehabilitacije za bolnice z rakom dojke v taki obliki kot jo je planirala s strani MZ imenovana delovna skupina za rehabilitacijo bolnic z rakom dojke. Multidisciplinarni in interdisciplinarni model celostne rehabilitacije je nadomestil program »Celostne oskrbe«, ki ga izvajajo medicinske sestre.

Ali bo v bodoče bolje?

Dejstvo je, da je v Sloveniji onkološka rehabilitacija že dolgo izrazito zapostavljena disciplina. Rehabilitacije onkoloških bolnikov ne izvajamo le na OI in je tudi nikoli v celoti ne bomo izvajali, zato je za učinkovito izvajanje rehabilitacije nujno dobro sodelovanje med vsemi, ki sodelujejo pri obravnavi bolnikov.

Leta 2019, ko smo pričeli s projektom OREH, je DPOR deloval v sklopu MZ in je imel možnost vplivati na ostale deležnike v zdravstvenem sistemu, tudi na tiste, ki sodelujejo pri multidisciplinarni in interdisciplinarni rehabilitaciji onkoloških bolnikov. Žal pa je DPOR sedaj v sklopu in pristojnosti OI, oziroma organizacijsko v Sektorju onkološke epidemiologije in registra raka. To sploh ni dobro, saj DPOR ne zadeva le OI, pač pa tudi ostale deležnike, ki izvajajo primarno in sekundarno preventivo, diagnostiko in zdravljenje, rehabilitacijo, paliativno oskrbo, raziskovanje, izobraževanje in spremljanje bremena raka. Takšna ureditev praktično podaljšuje neizvajanje rehabilitacije onkoloških bolnikov v celotni državi.

Če bi v Sloveniji želeli vzpostaviti onkološko rehabilitacijo, bi bilo smiselno za vodjo imenovati specialistko ali specialista javnega zdravstva, saj je potrebno načrtno vzpostaviti financiranje storitev, kadrovske in prostorske organizacije, ter sprotno sistematično spremljanje izvajanja. Zavedati se moramo, da dokler to ne bo izpeljano profesionalno, bodo verjetno vsi poskusi pilotnih raziskav obsojeni na kratkotrajen in omejen učinek. Tako se je zgodilo tudi »Pilotni raziskavi o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019-2022«. In to navkljub temu, da smo celostno rehabilitacijo ob zaključku raziskave izvajali že za kar dve tretjini bolnic, ki so se leta 2023 pričele zdraviti na OI! In navkljub temu, da je mreža izvajalcev dobro delovala in so bili rezultati naše rehabilitacije tako zelo dobri, da smo poželi občudovanje, ko smo o našem delu poročali na najuglednejših mednarodnih strokovnih konferencah! Vsak pilot pač slej ali prej pristane na trdnih tleh. MZ pa nič.

Literatura:

1. BEŠIĆ, Nikola, KURIR-BOROVČIĆ, Mateja, ŽAGAR, Tina, ZADRAVEC-ZALETEL, Lorna. Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019-2022. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2023. <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti-arrs/projekt/pilotna-raziskava-o-individualizirani-celostni-rehabilitaciji-bolnic-z-rakom-dojke-2019-2022>.
2. BEŠIĆ, Nikola, BORŠTNAR, Simona, HOMAR, Vesna, MLAKAR-MASTNAK, Denis, MAVRIČ, Zlatka, MOZETIČ, Anamarija, KNIFIC, Jana, KOS, Nataša, KOVAČEVIĆ, Nina, ROTOVNIK-KOZJEK, Nada, KOPČAVAR GUČEK, Nena, KURIR-BOROVČIĆ, Mateja, MARINKO, Tanja, PEKLE-GOLEŽ, Ana, RAHNE OTOREPEC, Irena, SIMETINGER, Gabrijela, ŠKUFGA SMRDEL, Andreja Cirila, STRAŽIŠAR, Branka, ŠPANIĆ, Tanja, ZADRAVEC-ZALETEL, Lorna. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2021. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_celostne_rehabilitacije_bolnikov_z_rakom_dojk_2021.pdf
3. CENCELJ-ARNEŽ, Romi, BEŠIĆ, Nikola (avtor, korespondenčni avtor), MAVRIČ, Zlatka, MOZETIČ, Anamarija, ŽAGAR, Tina, HOMAR, Vesna, KOPČAVAR GUČEK, Nena, ŠKUFGA SMRDEL, Andreja Cirila, KNIFIC, Jana, BORŠTNAR, Simona, ZADRAVEC-ZALETEL, Lorna, KOS, Nataša, STRAŽIŠAR, Branka, MLAKAR-MASTNAK, Denis, KOVAČEVIĆ, Nina, HADŽIĆ, Vedran, PELHAN, Bojan, SREMEC, Marko, ROZMAN, Tina, PRIBAKOVIĆ BRINOVEC, Radivoje, KURIR-BOROVČIĆ, Mateja, et al. Evaluation of an early individualized integrated rehabilitation program versus standard rehabilitation program for smoking cessation in 115 smokers among 467 female breast cancer patients 2019-2021 in Slovenia. Medical Science Monitor. Med Sci Monit. 2023;29:e942272.
4. KOVAČEVIĆ, Nina, ŽAGAR, Tina, HOMAR, Vesna, PELHAN, Bojan, SREMEC, Marko, ROZMAN, Tina, BEŠIĆ, Nikola. Benefits of early integrated and vocational rehabilitation in breast cancer on work ability, sick leave duration, and disability rates. Healthcare. 2024;12(23):2433.
5. AUPRIH, Maša, ŽAGAR, Tina, KOVAČEVIĆ, Nina, ŠKUFGA SMRDEL, Andreja Cirila, BEŠIĆ, Nikola, HOMAR, Vesna. Impact of early integrated rehabilitation on fatigue in 600 patients with breast cancer : a prospective study. Radiology and oncology. 2024;58(2):243-257.
6. MIROŠEVIČ, Špela (avtor, korespondenčni avtor), PRINS, Judith B., BEŠIĆ, Nikola, BORŠTNAR, Simona, ŠKUFGA SMRDEL, Andreja Cirila, HOMAR, Vesna, POPOVIĆ, Marko, KLEMENC-KETIŠ, Zalika. Symptoms of anxiety and depression among Slovenian breast cancer survivors post treatment during the COVID-19 pandemic : a cross-sectional study. Zdravstveno varstvo; 2024 ;63(1):55-62.
7. BEŠIĆ, Nikola, KURIR-BOROVČIĆ, Mateja, MAVRIČ, Zlatka, MOZETIČ, Anamarija, ŽAGAR, Tina, HOMAR, Vesna, KOPČAVAR GUČEK, Nena, ŠKUFGA SMRDEL, Andreja Cirila, ROTOVNIK-KOZJEK, Nada, HADŽIĆ, Vedran, KOS, Nataša, PELHAN, Bojan, SREMEC, Marko, ROZMAN, Tina, BORŠTNAR, Simona. Early integrated rehabilitation and vocational rehabilitation in 435 patients with breast cancer : a comparison between the intervention group and control group in a prospective study. V: 2024 ASCO annual meeting overview : [abstracts and presentations]. Chicago: ASCO, 2024. Str. [1]. <https://meetings.asco.org/2024-asco-annual-meeting/15794?presentation=231618#231618>.

Sponzorji srečanja

AbbVie d. o. o.

AstraZeneca, podružnica v Sloveniji

ABENA-HELPI d.o.o.



Medison Pharma d.o.o.

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Astellas Pharma d.o.o.

Novartis d.o.o.

DOVOLJI SI VERJETI

Prvi in edini zaviralec PARP odoben za 5 različnih lokalizacij tumorjev¹⁻⁵

Lynparza®
olaparib
tablete 100 mg
tablete 150 mg



RAK JAJČNIKOV

Prvi zaviralec PARP odoben za vzdrževalno zdravljenje napredovalega raka jajčnikov v monoterapiji (v 1L pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA1/2* in 2L) ali kombinaciji z bevacizumabom (pri bolnicah s HRD).^{1-3,5}

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Edini zaviralec PARP odoben za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo razsejani adenokarcinom trebušne slinavke in jim bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih prvega reda zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.¹⁻⁴

RAK DOJK

Prvi zaviralec PARP odoben za zdravljenje, pri bolnikih z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejan rak dojke.^{1,2,4}

RAK PROSTATE

Edini zaviralec PARP odoben za zdravljenje bolnikov z razsejanim KORP v monoterapiji za bolnike z mutacijami gena *BRCA1/2*, ki jim je bolezen napredovala po zdravljenju z novim hormonskim zdravilom, in v kombinaciji z abirateronom ne glede na status mutacij.¹⁻⁴

RAK ENDOMETRIJA

Prvi in edini zaviralec PARP odoben za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija v kombinaciji z durvalumabom za bolnice, ki nimajo okvare popravljajanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.^{1-4,*}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete / LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

INDIKACIJE: Rak jajčnikov: 1) zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalni in/ali somatski), ki so v odzivu (popolnen ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomske nestabilnosti.

Rak dojke: zdravilo Lynparza je indicirano kot:

2) zdravilo Lynparza je v kombinaciji z durvalumabom indicirano za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejani rak dojke, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platino v shemi prve linije kemoterapije.

Rak prostate: zdravilo Lynparza je indicirano:

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena *BRCA1/2* (germinalni in/ali somatski), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravilo.

- v kombinaciji z abirateronom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mKORP, pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana.

Rak endometrija: Zdravilo Lynparza je v kombinaciji z durvalumabom indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki nimajo okvare popravljajanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Priporočeni odmerek zdravila Lynparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je 300 mg (dve 150 mg tableti) dvakrat na dan, to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 600 mg. 100 mg tablete se na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovljivo raka jajčnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zaključeni shemi zdravljenja na osnovi platine. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platine in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravila/partnerskih zdravil (zaviralce aromataze/antiestrogenov in/ali LHRR) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan. Abirateron je treba dati s 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za abirateron. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija brez okvare MMR (pMMR), ki jim bolezen ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, je odmerek durvalumaba 1500 mg na 4 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za durvalumab. Prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja napredovalega raka jajčnikov z mutacijo gena *BRCA1/2* in prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovalega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le to po mnenju zdravnika bilo koristno za bolnico. Glejte informacije o zdravilu bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje. Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke je priporočljivo, da bolniki prejmejo zdravljenje do 1 leta ali do ponovitve bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovite raka jajčnikov, raka dojke, adenokarcinoma trebušne slinavke, raka prostate in napredovalega ali ponovljenega raka endometrija je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Učinkovitost in varnost ponovnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lynparza po prvi ali poznejši ponovitvi bolezni pri bolnicah z rakom jajčnikov nista bili dokazani. Podatki o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojke. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem še naprej uporabljati analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti objektivno orhidektomijo. Glejte informacije o zdravilu za abirateron. Podatki o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lynparza pri bolnikih z rakom prostate ni. Če je zdravilo uporabljeno v prvi liniji vzdrževalnega zdravljenja napredovalega ali ponovljenega raka endometrija, ki nimajo okvare MMR (pMMR), v kombinaciji z durvalumabom je zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Glejte informacije o zdravilu za durvalumab. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Mutacijski stanje *BRCA1/2* ali genomska nestabilnost morajo imeti bolniki potrjeno z validiranim testom. Pred uporabo zdravila Lynparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genotipsko testiranje ni potrebno. Pri zdravljenju v prvi liniji vzdrževalnega zdravljenja napredovalega ali ponovljenega raka endometrija, ki nimajo okvare MMR (pMMR), v kombinaciji z durvalumabom je pred uvedbo zdravljenja treba z validiranim testom potrditi, da ima bolnica stanje raka brez okvare MMR (pMMR). Genotipsko testiranje bolnikov z mutacijami *BRCA1/2* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočen odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila

PARP – poli (ADP-riboza) polimeraza, 1L – v prvem redu zdravljenja, 2L – v drugem redu zdravljenja, HRD – pomanjkanje homologne rekombinacije, KORP – na kastracijo odporen rak prostate

Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje ne glede na obroke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovine ali katere koli pomožne snovi. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVARNOSTNI UKREPI:** Hematološki toksični učinki: Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opazni hematološki toksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerno (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevropatije, trombocitopenije in limfopenije. Če je bilo zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom, so poročali o distalnih arterijah rdečih krvnih celic (PRCA) in/ali o avtoimunski hemolitični anemiji (AIHA). Bolniki ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematoloških toksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolniku pojavijo hudi hematološki toksični učinki ali je odvlečen od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. Če je PRCA ali AIHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza in durvalumabom prenehati. **Mielodisplastični sindrom/akutna mieloidna levkemija (MDS/AML):** Celokupna pojavnost MDS/AML je bila pri bolnikih, ki so v kliničnih preizkušanjih prejeli monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja, < 1,5 %, z večjo pojavnostjo pri bolnicah z *BRCA1/2*, pri katerih je prišlo do ponovitve na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejele vsaj dve liniji kemoterapije s platino in so jih spremljali 5 let. Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnike napotiti na nadaljnje preiskave k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzomom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematološke toksičnosti protit MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **Venski tromboembolični dogodki:** Med zdravljenjem z zdravilom Lynparza so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih, predvsem o pljučni emboliji, vendar ti dogodki niso imeli kakega posledičnega kliničnega vzorca. V primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami so opazili večjo pojavnost pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli tudi androgeno deprivacijo zdravljenje. Bolnike spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov venske tromboze in pljučne embolije, ter jih zdravite tak, kot je medicinsko ustrezno. Bolniki z anamnezo VTE imajo morda večje tveganje za njeno ponovitev in jih je treba ustrezno spremljati. **Prejemniki:** V kliničnih študijah je bil pnevmotisi, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predpisovalski dejavniki. Če se pri bolniku pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmotisi potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **Hepatotoksičnost:** Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na hlapno hepatotoksičnost, je treba takoj izvesti klinično oceno bolnika in preiskave delovanja jeter. V primeru suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter (DILI - drug-induced liver injury) je treba zdravljenje prekiniti. V primeru hude DILI je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja, kot je klinično primerno. **MESEDOBJNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerno resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitve zdravljenja. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov, v kombinaciji z abirateronom in prednizonom pri raku prostate, ali v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za raka endometrija, se varnostni profil na splošno sklada z varnostnim profilom vsakega posameznega zdravila. Za varnostni profil tem elji na ključnih podatkih 4499 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preskušanjih zdravljenih z monoterapijo z zdravilom Lynparza in priporočeno kombinacijo. **Zelo pogosti neželeni učinki:** anemija, nevropatija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenjen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispneja in utrujenost (vključno z astenijo). **Pogosti neželeni učinki:** limfopenija, trombocitopenija, zvišanje transaminaz, bolečine v zgornjem delu trebuha, izpuščaj, zvišanje kreatinina v krvi in venska tromboembolija. Pri bolnikih, ki so prejemale zdravilo Lynparza v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, so se z večjo pogostostjo pojavili neželeni učinki: trombocitopenija in izpuščaj (zelo pogosti) ter limfopenija (pogosti). Ugotovili so tudi dodatni neželeni učinki čiste apatije rdečih krvnih celic. **PLODNOST, NESEČNOST IN DOJEJNE:** Vseženski v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivo sta dve visoki učinkovitosti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaradi možnega mesečnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisliti o dodatni nehoronski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisliti o dveh nehoronskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravljenja Lynparza med spolnimi odnosi nositi kondom ali izločiti vse tekočine iz sečnice. Pri partnerjih moških bolnikov morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, če so v rodni dobi. Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati semena. **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Roč./Spec. DATUM ZADNJE REVIDIRANE BEZJEDILE: 5.6.2025 (S-4324) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, 5.6.2025, 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynp/lynp>, dostopano 1.8.2025, 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynp/lynp>, dostopano 1.8.2025, 4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynp/lynp>, dostopano 1.8.2025, 5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynp/lynp>, dostopano 1.8.2025

Izdelki za boljšo kakovost življenja



Programi izdelkov ABENA pokrivajo področje pripomočkov za oskrbo oseb s težavami z inkontinenco, nego bolnikov, izdelke za oskrbo ran ter izdelke za zaščito zdravstvenega osebja. Naši izdelki zagotavljajo visok standard higiene in zaščite.

Z različnimi koncepti pokrivamo celotno področje nege in oskrbe v bolnišnicah, domovih za starejše, posebnih zavodih, lekarnah in specializiranih prodajalnah.

Ponudba ABENA zajema naslednje skupine izdelkov:

- pripomočki za inkontinenco **ABENA Light**, **ABENA Man**, **ABENA Pants**, **ABENA Slip**, **ABENA San**
- negovalna kozmetika **Skin Care**
- izdelki za oskrbo ran **ABENA**
- izdelki za zaščito postelj **Abri Soft**
- zaščitne rokavice **ABENA**
- izdelki za osebno zaščito **ABENA**
- umivalne krpice **ABENA**
- otroške plenice **Bambo Nature**
- digitalne rešitve: kozarec **Aquatime** in pripomoček za inkontinenco **ABENA Nova**



Več info >

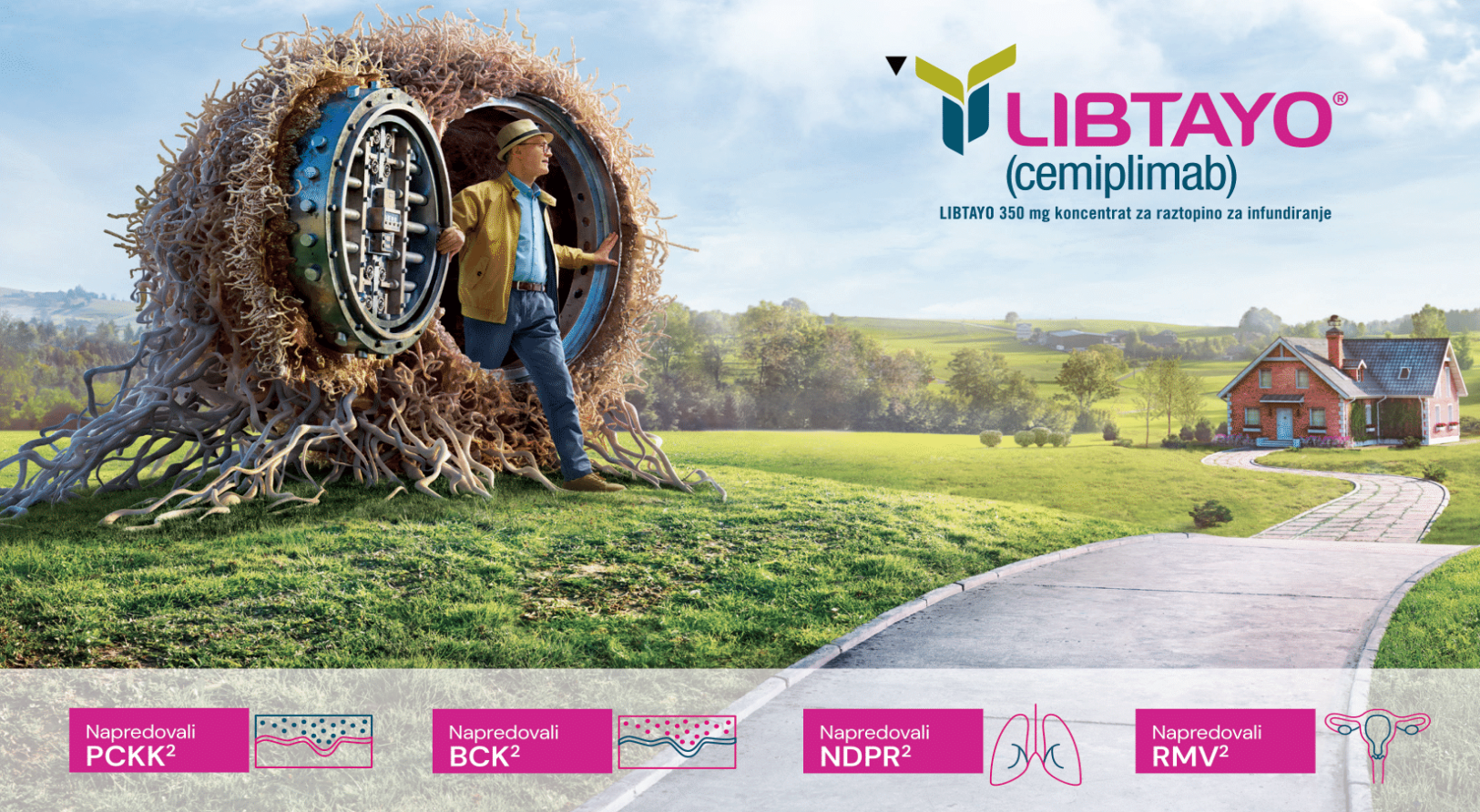
Nudimo vam možnost, da se seznanite z našimi izdelki in jih tudi testirate. Bi želeli prikaz praktične uporabe ali izvedbo delavnice? Pokličite nas, z veseljem vam bomo pomagali.

Kontakt: **01 530 47 70**,
info@abena-helpi.si

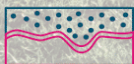
RAZVRŠČENO NA LISTO ZDRAVIL ZZS OD 27. 12. 2024.¹



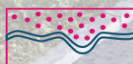
LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje



Napredovali
PCKK²



Napredovali
BCK²



Napredovali
NDPR²



Napredovali
RMV²



LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 SmPC, kako poročati o neželenih učinkih.

Kakovostna in količinska sestava: En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov: (1) z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali nPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje; (2) z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (nBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HHI) ali ga ne prenašajo; (3) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), za prvo linijo zdravljenja, katerih tumorji izražajo PD-L1 ($\geq 50\%$ tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim rakom materničnega vratu in napredovanjem bolezni med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej. Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katerih tumorji izražajo PD-L1 ($\geq 1\%$ tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Prilagoditve odmerka:** Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odločitev odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov in podrobne smernice za obvladovanje imunske pogojene neželene učinke so opisane v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Opozorila karta za bolnika:** Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti z opozorilno kartico za bolnika ter jim pojasniti, kaj naj storijo, če se jim pojavi kateri od simptomov kakšnega imunske pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povezanih reakcij. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil opozorilno kartico za bolnika. **Posebne populacije:** **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Starejše osebe:** Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljenost cemiplimabu je v vseh starostnih skupinah podobna. **Okvara ledvic:** Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LIBTAYO ni treba prilagoditi. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LIBTAYO ni raziskano. **Način uporabe:** Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30 minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, neprirogen filter, ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Imunske pogojene neželene učinke:** Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunske pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom, ki lahko prizadejajo kateri koli organski sistem. Za obvladovanje imunske pogojene neželene učinke je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. V primeru suma na imunske pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk poveča v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez že obstoječega AIB. Poleg tega so bili izbruhni osnovne AIB pogosti, vendar pa so bili večina blagi in obvladljivi. **Za podrobne opise imunske pogojenih neželenih učinkov glejte navedeno poglavje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.** Z infundiranjem povezane reakcije: Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi. **Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije:** Bolniki z aktivnimi okužbami, imunske oslabilci bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali bolniki z intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** S cemiplimabom niso izvedli farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunske pogojene neželene učinke. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Ženske v rodni dobi:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Podatkov o uporabi cemiplimaba pri nosečnicah ni. Cemiplimab je IgG4 in obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Cemiplimaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. **Dojenje:** Ni znano, ali se cemiplimab izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme doiti. **Plodnost:** Kliničnih podatkov o možnih učinkih cemiplimaba na plodnost ni. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji: Zelo pogosti ($\geq 1/10$): okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, izpuščaj, srbenje, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): okužba sečil, z infundiranjem povezana reakcija, hipotiroizem, hipertiroizem, glavobol, periferne nevropatije, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bruhanje, kolitis, stomatitis, hepatitis, aktinična keratoza, nefritis, piroksija, edem, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): trombotična, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana bilirubin v krvi. Redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): sladkorna bolezen tipa 1, meningitis, encefalitis, miastenja gravis, paraneoplastični encefalomyelitis, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, uveitis, znižan tiroidei stimulirajoči hormon v krvi. Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfohistiocitoza, zavrnitev presajenega parenhimskega organa, neinfekcijski cistitis. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo: Zelo pogosti ($\geq 1/10$): anemija, nevropatija, trombotična, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zmanjšanje telesne mase. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipotiroizem, hipertiroizem, pnevmonitis, kolitis, srbenje, artritis, nefritis, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišan tiroidei stimulirajoči hormon v krvi, zvišan bilirubin v krvi, znižan tiroidei stimulirajoči hormon v krvi. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): z infundiranjem povezana reakcija, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, zvišana gamaglutamiltransferaza. H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irska. **Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/19/1376/001 Datum zadnje revizije besedila: julij 2025 Za dodatne informacije o zdravilu, se lahko obrnete na Medison Pharma d.o.o., Letališka cesta 29/A, Ljubljana.

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Nacionalni center za farmakovigilanco (h-farmakovigilanca@jazmp.si).

PCKK = ploščatocelični karcinom kože; BCK = bazalnocelični karcinom kože; NDPR = nedrobnocelični pljučni rak; RMV = rak materničnega vratu

Referenca: 1. ZZS, Spremembe seznama B_2024_12. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Libtayo, datum zadnje revizije besedila, julij 2025.

MEDISON

REGENERON®

Samo za strokovno javnost.

SI-CEM-2025-083 | Datum priprave: september 2025

VZDRŽLJIVA PRIPRAVLJENA TUKAJ IN ZDAJ

Zdravilo ELAHERE v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnic z visokostopenjskim seroznim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom, rezistentnim na platino, s pozitivnim folatnim receptorjem alfa (FR α), ki so prejele eno do tri predhodne sistemske sheme zdravljenja.¹

ELAHERE-prvi in edini konjugat protitelesa in zdravila (ADC-antibody-drug conjugate), usmerjen prot FR α (folatni receptor alfa).¹

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ELAHERE 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **Sestava:** 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 5 mg mirvetuksimab soravtanazina. Ena viala vsebuje 100 mg mirvetuksimab soravtanazina v 20 ml. Mirvetuksimab soravtanzin je konjugat protitelesa in zdravila (ADC - antibody-drug conjugate), usmerjen proti FR α (folatni receptor alfa). ADC je sestavljen iz anti-FR α monoklonskega protitelesa podtipa IgG1, izdelanega z rekombinantno tehnologijo DNK v celicah ovarijskega karcinoma kitajskega hrčka in pripetega s cepljivim veznikom (linker) (butanojska kislina, 4-(2-piridinilditio)-2-sulfo-1-(2,5-dikso-1-piridinil) ester) na majtanzinoid DM4, ki je antitumorsko sredstvo. Mirvetuksimab soravtanzin vsebuje povprečno 3,4 molekule DM4, vezane na anti-FR α protitelo. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** To zdravilo vsebuje 2,11 mg polisorbata 20 v eni viali. **Terapevtske indikacije:** V obliki monoterapije za zdravljenje odraslih bolnic z visokostopenjskim seroznim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom, rezistentnim na platino, s pozitivnim folatnim receptorjem alfa (FR α), ki so prejele eno do tri predhodne sistemske sheme zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo ELAHERE mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Izbrani bolnice: Primerne bolnice morajo imeti pozitiven FR α tumor opredeljen kot zmerno (2+) in/ali močno (3+) obarvanje celicne membrane z imunohistokemijo (IHC - immunohistochemistry) na $\geq 75\%$ tumorskih celicah, ocenjeno z *in vitro* diagnostiko (IVD) z oznako CE in z ustreznim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativni validirani test. **Odmerjanje:** Priporočen odmerek zdravila ELAHERE je 6 mg/kg prilagojene idealne telesne mase (AIBW - adjusted ideal body weight), ki se daje enkrat na 3 tedne (21dnevni cikel) v obliki intravenske infuzije do napredovanja bolezní ali nesprejemljive toksičnosti. **Odmerjanje na podlagi AIBW zmanjša variabilnost izpostavljenosti bolnic, katerih telesna masa je bodisi premajhna ali prevelika. Premedikacija:** Za podrobne opise navedenih poglavij glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Premedikacija za reakcije, povezane z infuzijo, slabostjo in bruhanjem.** **Očesni pregled in premedikacija. Spremembe odmerka:** Pred začetkom vsakega cikla zdravljenja je treba bolnici svetovati, naj lečečemu zdravniku ali usposobljeni osebi poroča o vseh novih simptomih ali poslabšanju obstoječih. Pri bolnicah, pri katerih se razvijejo novi očesni simptomi ali se poslabšajo obstoječi, je treba pred odmerjanjem opraviti očesni pregled. Lečeči zdravnik mora pred odmerjanjem pregledati poročila o očesnem pregledu bolnice in določiti odmerek zdravila ELAHERE na podlagi stopnje izraženosti simptomov in znakov v istem očesu, ki je od obeh bolj prizadeto. **Za podrobnosti glede zmanjšanja odmerkov in spremembe odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte navedeno poglavje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Posebne populacije: Pediatrska populacija:** Zdravilo ELAHERE ni namenjeno za zdravljenje epitelijskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma pri pediatrični populaciji. **Starejše bolnice:** Pri bolnicah, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka zdravila ELAHERE ni potrebno. **Okvara ledvic:** Za bolnice z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLcr] 30 do < 90 ml/min) prilagajanje odmerka zdravila ELAHERE ni potrebno. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (CLcr 15 do < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo zdravila ELAHERE niso uporabljali, zato morebitne potrebe za prilagoditev odmerka pri teh bolnicah ni mogoče določiti. **Okvara jeter:** Za bolnice z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ zgornje meje normalne vrednosti [ULN] in aspartat aminotransferaza [AST] $\leq$ ULN ali skupni bilirubin $> 1,5$ ULN ne glede na AST) prilagajanje odmerka zdravila ELAHERE ni potrebno. Zdravilo ELAHERE se je treba izogibati pri bolnicah z zmerno do hudo okvaro jeter (skupni bilirubin $> 1,5$ ULN ne glede na AST). **Način uporabe:** Zdravilo ELAHERE je namenjeno za intravensko infundiranje s hitrostjo 1 mg/min. Če ga bolnica po 30 minutah dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja poveča na 3 mg/min. Če ga bolnica po 30 minutah pri 3 mg/min dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja poveča na 5 mg/min. Zdravilo ELAHERE je potrebno razredčiti s 5% glukozo za intravensko infundiranje. Zdravilo ELAHERE se sme uporabiti le v obliki intravenske infuzije z 0,2- μ m ali 0,22- μ m linijskim filtrom iz polietilensulfona (PES). **Previdnostni ukrepi, ki jih je potrebno upoštevati pred rokovalom z zdravilom ali njegovo uporabo:** To zdravilo vsebuje citotoksično sestavino, ki je kovalentno pripeta na monoklonsko protitelo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Slediljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljene zdravila. **Očesne bolezni:** Mirvetuksimab soravtanzin lahko povzroči hude očesne neželene učinke, vključno z okvaro vida (pretežno zamegljen vid), keratopatijo (bolezni roženice), suhimi očmi, fotofobijo in bolečino v očeh. Bolnice je potrebno pred uvedbo mirvetuksimab soravtanazina napotiti k specialistu za bolezni oči na oftalmološki pregled. Pred začetkom vsakega cikla zdravljenja je potrebno bolnici svetovati, naj poroča o vseh novih ali poslabšanih očesnih simptomih lečečemu zdravniku ali usposobljeni osebi. Če se razvijejo očesni simptomi, je potrebno opraviti oftalmološki pregled, potrebno je prenehati poročila oftalmologa in glede na resnost ugotovitev morda spremeniti odmerek mirvetuksimab soravtanazina. Med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom je priporočljiva uporaba očesnih kapljic za vlaženje. Pri bolnicah, pri katerih se razvijejo neželene učinki na roženici stopnje ≥ 2 , so v poznejših ciklih zdravljenja z mirvetuksimab soravtanzinom priporočljivi očesni topikalni steroidi. Zdravnik mora spremljati bolnice glede toksičnosti za oči in prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti mirvetuksimab soravtanzin na podlagi resnosti in vztrajnosti očesnih neželenih učinkov. Bolnicam je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom izogibajo uporabi kontaktnih leč, razen če zdravstveni delavec ne naroči drugače. **Pnevmonitis:** Pri bolnicah, zdravljenih z mirvetuksimab soravtanzinom, se lahko pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtna intersticijska bolezen pljuč (ILD - interstitial lung disease). Bolnice je potrebno spremljati glede pljučnih znakov in simptomov pnevmonitisa, ki lahko vključujejo hipoksijo, kašelj, dispnejo ali intersticijske infiltrate pri rentgenoloških preiskavah. Infekcijske, neoplastične in druge vzroke takih simptomov je potrebno izključiti z ustreznimi preiskavami. Zdravljenje z mirvetuksimab soravtanzinom je potrebno prekiniti pri bolnicah, pri katerih se razvije trdovraten ali ponavljajoč se pnevmonitis stopnje 2, dokler se simptomi ne ublažijo v stopnjo ≤ 1 , in je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Mirvetuksimab soravtanzin je potrebno prekiniti vsem bolnicam s pnevmonitisom stopnje 3 ali 4. Bolnice brez simptomov lahko ob natančnem spremljanju še naprej prejmejo mirvetuksimab soravtanzin. **Periferna nevropatija:** Pri mirvetuksimab soravtanzinu se je pojavila periferna nevropatija, vključno z reakcijami stopnje ≥ 3 . Bolnice je potrebno spremljati glede znakov in simptomov nevropatije, na primer parestezije, mravljinčenja ali pekočega občutka, nevropatske bolečine, mišične šibkosti ali distezije. Pri bolnicah, ki imajo novonastalo ali poslabšano obstoječo periferno nevropatijo, je potrebno odmerjanje mirvetuksimab soravtanazina prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti, glede na resnost periferne nevropatije. **Toksičnost za zarodek in plod:** Na podlagi mehanizma delovanja bi mirvetuksimab soravtanzin pri dajanju med nosečnostjo lahko povzročil poškodbe zarodka in ploda, saj vsebuje genotoksično spojino (DM4) in vpliva na celice, ki se aktivno delijo. Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". To zdravilo vsebuje 2,11 mg polisorbata 20 v eni viali. **Interakcije:** Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravila ELAHERE z drugimi zdravili niso izvedli. DM4 je substrat CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila ELAHERE z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko poveča izpostavljenost nekonjugiranemu DM4, kar lahko poveča tveganje neželenih učinkov zdravila ELAHERE. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4, je potrebno bolnice natančno spremljati glede neželenih učinkov. Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo izpostavljenost nekonjugiranemu DM4. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** **Ženske v rodni dobi/kontracepcija:** Status nosečnosti pri bolnicah v rodni dobi je potrebno preveriti pred uvedbo zdravljenja z mirvetuksimab soravtanzinom. Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. **Nosečnost:** Uporaba zdravila ELAHERE pri nosečnicah ni priporočljiva, bolnice pa je potrebno obvestiti o možnih tveganjih za plod, če zanosi ali želi zanositi. Bolnice, ki zanosi, se morajo takoj posvetovati z zdravnikom. Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom ELAHERE ali v 7 mesecih po zadnjem odmerku zanosi, je priporočljivo natančno spremljanje. **Dojenje:** Zdravilo ELAHERE se ne sme uporabljati med dojenjem in še 1 mesec po zadnjem odmerku. **Ploščnost:** Študij ploščnosti z mirvetuksimab soravtanzinom ali DM4 niso opravili. Ni podatkov o učinku zdravila ELAHERE na ploščnost pri človeku. Vendar splošno mehanizma delovanja zdravila ELAHERE, ki povzroči razpad mikrotubulov in smrt hitro delajočih se celic, obstaja možnost z zdravilom povezanih učinkov na ploščnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ELAHERE ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če bolnice med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom opazijo motnje vida, periferno nevropatijo, utrujenost ali omotico, jih je treba opozoriti, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler ne bo potrdjeno popolno okrevanje od simptomov. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužba sečil, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, hipomagnezija, periferna nevropatija, glavobol, keratopatija, katarakta, pojav zamegljenega vida, fotofobija, bolečina v očesu, suho oko, pnevmonitis, dispneja, kašelj, driska, bolečina v trebuhu, zaprtje, napihnjenost trebuha, bruhanje, artralgijska, utrujenost, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alanin aminotransferaza. **Pogosti:** nevropenija, hipokalemija, dehidracija, nespečnost, dispepsija, omotica, nelagodje v očeh, hipertenzija, ascites, gastroezofagealna refluksna bolezen, stomatitis, dispepsija, hiperbilirubinemija, pruritus, mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah, zvišana telesna temperatura, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišana gama-glutamil transferaza, zmanjšana telesna masa, z infuzijo povezana reakcija/preobčutljivost. **Način in režim izdajanja:** H. Inetnik DZP: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. **Pred predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 08/2025.



KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



Skenirajte QR kodo in izvedite
več o osredotočenosti
družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!** • **Ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim neepitelioidnim malignim mezoteliomom plevre; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za

ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalno boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženo PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji s lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna.

Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzete posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiri odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali CRT so ocenili pri 6334 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (52 %), anemija (51 %), utrujenost (36 %), diareja (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju

samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritridroze (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starih < 65 let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



MSD

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.

Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; Telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 50

Veeva code: SI-KEY-00784; Pripravljeno v Sloveniji,

04/2025. Vse pravice pridržane. Copyright ©2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

Samo za strokovno javnost

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.